(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0024842
(43) 공개일자 2025년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) *C07D 491/08* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) *C07D 495/10* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *C07D 498/10* (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001489
(22) 출원일자(국제) 2023년06월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/025214
(87) 국제공개번호 WO 2023/244615
국제공개일자 2023년12월21일
(30) 우선권주장
63/352,496 2022년06월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
미라티 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지 08543, 프린스톤, 루트 206 앤 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
왕, 샤오룬
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
쿨릭, 스비틀라나
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 발명의 명칭 **아자퀴나졸린 범-KRAS 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및 KRas Q61H 중 적어도 하나를 억제하는 화합물, 이 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이에 대한 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 491/08 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 495/10 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)
C07F 9/65616 (2013.01)

(72) 발명자
로슨, 존, 데이비드
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
막스, 매튜, 아놀드
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
스미스, 크리스토퍼, 로널드
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/438,715 2023년01월12일 미국(US)
63/459,559 2023년04월14일 미국(US)

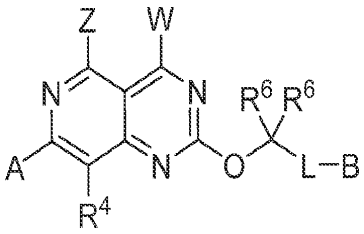
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



(상기 식에서,

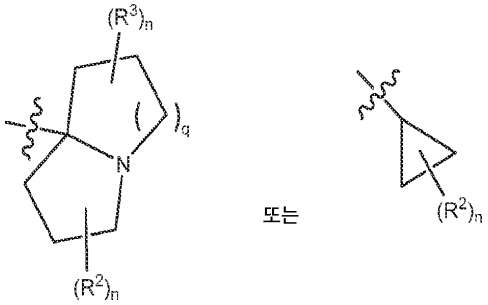
W는



이고

A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^1로 선택적으로 치환되고;

B는

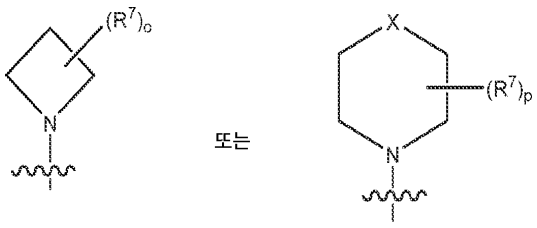


이고;

Y^1은 수소, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-하이드록시, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-알콕시, 할로겐, 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환된 L-C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-아릴, L-C(O)-NH_2, 및 1 내지 2개의 옥소(=O) 또는 옥소-함유 치환체로 치환되고 선택적으로 1 내지 2개의 R^8로 추가로 치환된 L-헤테로사이클이고;

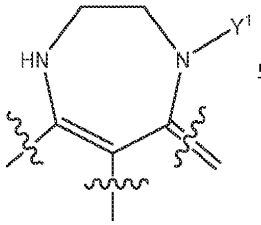
Y^2는 수소 또는 C1-C4 알킬이거나;

Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하거나:

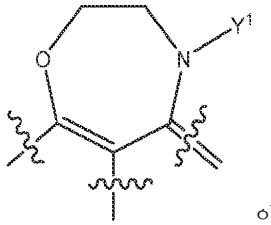


(여기서 X는 결합, -S-, -O-, 융합 고리에 결합된 -N<, $-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-N-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ 및 $-S-CH_2-$로부터 선택됨);

Y^2 및 Z가 연결되어 V를 형성하고, 여기서 V는



또는



1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 이고;

Z는 수소이거나, Y^2와 연결되고;

각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C1-C4 알킬, -S-C1-C3 알킬, C2-C4 알케닐, C2-C4 알키닐, C2-C4 하이드록시알키닐, C1-C3 시아노알킬, 트리아졸릴, C1-C3 할로알킬, -O-C1-C3 할로알킬, -S-C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시, 하이드록시C1-C3 알킬, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 알키닐$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, 듀테로C2-C4 알키닐, (C1-C3 알콕시)할로C1-C3 알킬-, 또는 C3-C6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C3-C6 사이클로알킬은 할로겐 또는 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^2는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, -C1-C3-$N(R^5)_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^3은 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, -C1-C3-$N(R^5)_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

V가 존재하지 않는 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이고;

각각의 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C3 알킬이고;

각각의 R^5는 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬이거나, 2개의 R^5는 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^6은 독립적으로 수소, 하이드록시, C1-C4 하이드록시알킬 또는 헤테로아릴이거나,

2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^7은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C2 알케닐, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, -L-NH_2, -NH(C1-C3 알킬), -N(C1-C3 알킬)$_2$, 옥소(=O), L-O-(C1-C3 알킬), L-O-(C1-C3 알킬)-OR^5, -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), L-C(O)N$(R^{10})_2$, -NHC(O)H, -CN, 아릴, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$, -NH-$S(O)_2N(R^{10})_2$, -O-

$S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2R^{10}$, $-P(O)(R^5)_2$, 또는 C1-C3 알킬, -CN 및 $C(O)NH_2$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 독립적으로 치환된 L-헤테로아릴 또는 L-헤테로사이클이고,

동일한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬, 시아노 및 -O-(C1-C3 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

인접한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성하고,

비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하고;

각각의 R^8은 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, $-C(O)N(R^{10})_2$, -C(O)O(C1-C3 알킬), $-C(O)N(R10)_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 -CN이고;

각각의 R^9는 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 알킬), $-C(O)N(C1-C3\ 알킬)_2$ 또는 -CN이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C3 알킬, 할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 C3-C4 사이클로알킬이거나, 2개의 R^{10}은 연결되어 1 내지 2개의 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^{11}은 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고;

각각의 L은 독립적으로 결합, -O-, -C1-C4 알킬-, -C1-C4 알킬-NH-, -NH-, -N(C1-C3 알킬)- 또는 사이클로프로필-CH_2-이고;

각각의 n은 0 내지 3이고;

o는 1 내지 6이고;

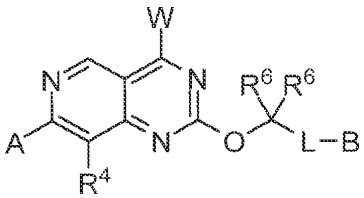
p는 1 내지 8이고;

q는 1 내지 2임).

청구항 2

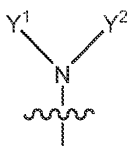
화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 IA]

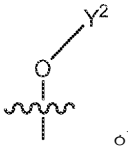


(상기 식에서,

W는



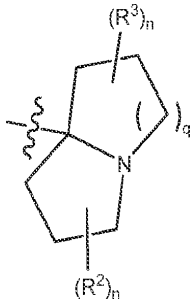
또는



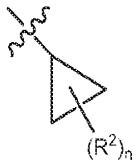
이고

A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^1로 선택적으로 치환되고;

B는



또는

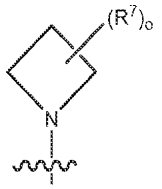


이고;

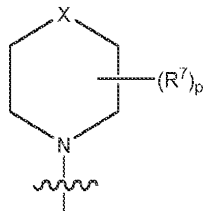
Y^1은 수소, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-하이드록시, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-알콕시, 할로겐, 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환된 L-C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-아릴, L-C(O)-NH_2, 및 1 내지 2개의 옥소(=O) 또는 옥소-함유 치환체로 치환되고 선택적으로 1 내지 2개의 R^8로 추가로 치환된 L-헤테로사이클이고;

Y^2는 수소 또는 C1-C4 알킬이거나;

Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하고:



또는



(여기서 X는 결합, -S-, -O-, 융합 고리에 결합된 -N<, -CH_2-, -CH_2-N-, -CH_2-N-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2- 및 -S-CH_2-로부터 선택됨);

각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C1-C4 알킬, -S-C1-C3 알킬, C2-C4 알케닐, C2-C4 알키닐, C2-C4 하이드록시알키닐, C1-C3 시아노알킬, 트리아졸릴, C1-C3 할로알킬, -O-C1-C3 할로알킬, -S-C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시, 하이드록시C1-C3 알킬, -CH_2C(=O)N(R^5)$_2$, -C3-C4 알키닐(NR^5)$_2$, -N(R^5)$_2$, 듀테로C2-C4 알키닐, (C1-C3 알콕시)할로C1-C3 알킬-, 또는 C3-C6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C3-C6 사이클로알킬은 할로겐 또는 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^2는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, -C1-C3-N(R^5)$_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, -CO_2R^5, -CO_2N(R^5)$_2$, =CH_2, =CHR^{11} 또는 =C(R^{11})$_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^3은 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬,

C1-C3 하이드록시알킬, -C1-C3-N(R^5)$_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, -CO_2R^5, -$CO_2N(R^5)_2$, =CH_2, =CHR^{11} 또는 =$C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C3 알킬이고;

각각의 R^5는 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬이거나, 2개의 R^5는 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^6은 독립적으로 수소, 하이드록시, C1-C4 하이드록시알킬 또는 헤테로아릴이거나,

2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^7은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C2 알케닐, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, -L-NH_2, -NH(C1-C3 알킬), -N(C1-C3 알킬)$_2$, 옥소(=O), L-O-(C1-C3 알킬), L-O-(C1-C3 알킬)-OR^5, -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), L-C(O)N(R^{10})$_2$, -NHC(O)H, -CN, 아릴, -$(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$, -NH-$S(O)_2N(R^{10})_2$, -O-$S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2R^{10}$, -P(O)(R^5)$_2$, 또는 C1-C3 알킬, -CN 및 $C(O)NH_2$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 독립적으로 치환된 L-헤테로아릴 또는 L-헤테로사이클이고,

동일한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬, 시아노 및 -O-(C1-C3 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

인접한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성하고,

비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하고;

각각의 R^8은 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, -N(R^{10})$_2$, -N(R^{10})C(O)R^{10}, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)N(R^{10})$_2$, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)N(R10)$_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 -CN이고;

각각의 R^9는 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 알킬), -C(O)N(C1-C3 알킬)$_2$ 또는 -CN이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C3 알킬, 할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 C3-C4 사이클로알킬이거나, 2개의 R^{10}은 연결되어 1 내지 2개의 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^{11}은 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고;

각각의 L은 독립적으로 결합, -O-, -C1-C4 알킬-, -C1-C4 알킬-NH-, -NH-, -N(C1-C3 알킬)- 또는 사이클로프로필-CH_2-이고;

각각의 n은 0 내지 3이고;

o는 1 내지 6이고;

p는 1 내지 8이고;

q는 1 내지 2임).

청구항 3

제2항에 있어서, 각각의 R^1은 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알콕시 및 C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 염.

청구항 4

제2항에 있어서, 각각의 R^2는, 존재하는 경우, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$로부터 선택되고, 각각의 R3은, 존재하는 경우, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$로부터 선택되는, 화합물 또는 염.

청구항 5

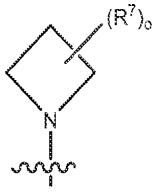
제2항에 있어서, 각각의 R^7은 수소, C1-C4 알킬, 하이드록시, C1-C3 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하는, 화합물 또는 염.

청구항 6

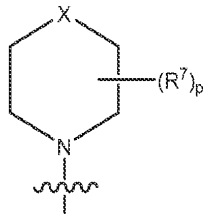
제2항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 수소 또는 하이드록시인, 화합물 또는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 및 Y^2는 연결되어 다음을 형성하는, 화합물 또는 염:



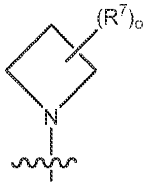
또는



.

청구항 8

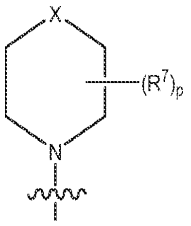
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 및 Y^2는 연결되어 다음을 형성하는, 화합물 또는 염:



.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 및 Y^2는 연결되어 다음을 형성하는, 화합물 또는 염:



.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A는 나프틸인, 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^1은 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^1은 할로겐인, 화합물 또는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 할로겐은 불소인, 화합물 또는 염.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^1은 하이드록시인, 화합물 또는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^2는 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$인, 화합물 또는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R^{11}은 불소인, 화합물 또는 염.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^2는 할로겐인, 화합물 또는 염.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 할로겐은 불소인, 화합물 또는 염.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^2는 하이드록시인, 화합물 또는 염.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^3은 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$인, 화합물 또는 염.

청구항 21

제20항에 있어서, R^{11}은 불소인, 화합물 또는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^3은 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^3은 할로겐인, 화합물 또는 염.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 할로겐은 불소인, 화합물 또는 염.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^3은 하이드록시인, 화합물 또는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 할로겐인, 화합물 또는 염.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 할로겐은 불소인, 화합물 또는 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^5는 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^5는 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 R^6 또는 두 R^6 모두는 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 R^6 또는 두 R^6 모두는 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물 또는 염.

청구항 33

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1은 L-C3-C6 사이클로알킬, L-헤테로아릴, L-아릴, 또는 L-헤테로사이클이고, 여기서 L은 결합, C1-C4 알킬, NH 또는 N(C1-C3)알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 34

제33항에 있어서, Y^1은 L-헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 티에탄 디옥사이드, 이소-티아졸리딘 디옥사이드, 이미다조피라진, 피리딘 또는 피리미딘인, 화합물 또는 염.

청구항 35

제33항에 있어서, Y^1은 L-C3-C6 사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 36

제35항에 있어서, 사이클로알킬은 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 또는 사이클로헵탄인, 화합물 또는 염.

청구항 37

제33항에 있어서, Y^1은 L-헤테로사이클인, 화합물 또는 염.

청구항 38

제37항에 있어서, 헤테로사이클은 피롤리디논인, 화합물 또는 염.

청구항 39

제1항에 있어서, Y^2는 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 40

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2는 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 41

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^8은 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 42

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^8은 하이드록시 또는 C1-C3 알킬-하이드록시인, 화합물 또는 염.

청구항 43

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 2개의 R^8은 옥소(=O)인, 화합물 또는 염.

청구항 44

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^8은 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물 또는 염.

청구항 45

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^8은 C(O)OH인, 화합물 또는 염.

청구항 46

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^8은 $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 알킬) 또는 $-C(O)N(C1-C3\ 알킬)_2$인, 화합물 또는 염.

청구항 47

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^8은 $-NH_2$, -NH(C1-C3 알킬); $-N(C1-C3\ 알킬)_2$인, 화합물 또는 염.

청구항 48

(누락)

청구항 49

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^9는 C1-C4 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 50

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^9는 하이드록시 또는 C1-C3 알킬-하이드록시인, 화합물 또는 염.

청구항 51

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 2개의 R^9는 옥소(=O)인, 화합물 또는 염.

청구항 52

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^9는 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물 또는 염.

청구항 53

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^9는 C(O)OH인, 화합물 또는 염.

청구항 54

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^9는 $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 알킬) 또는 $-C(O)N(C1-C3\ 알킬)_2$인, 화합물 또는 염.

청구항 55

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 및 Y^2는 연결되어 질소 또는 티오모르폴린을 통해 융합 고리에 결합된 피페리딘, 아제판, 아조칸, 티아제핀, 디아제판, 옥사제판, 아제티딘, 피롤리딘, 피페라진을 형성하는, 화합물 또는 염.

청구항 56

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 동일한 원자 상의 2개의 R^7은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬 및 -O-(C1-C3 알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 57

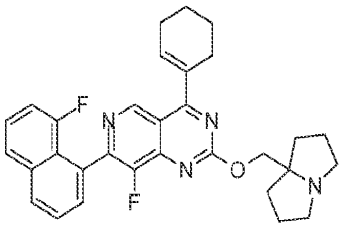
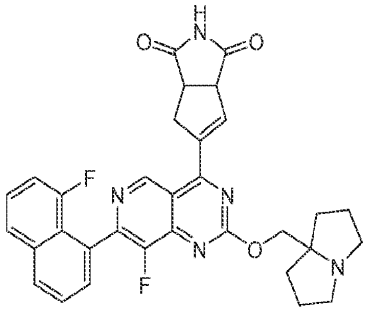
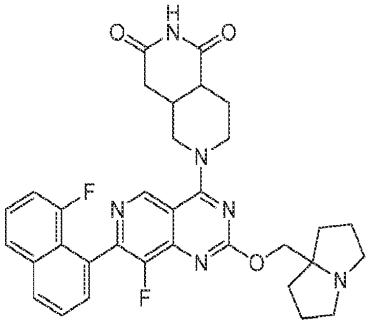
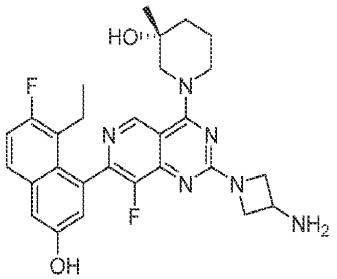
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인접한 원자 상의 2개의 R^7은 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬; 1 내지 4 개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성하는, 화합물 또는 염.

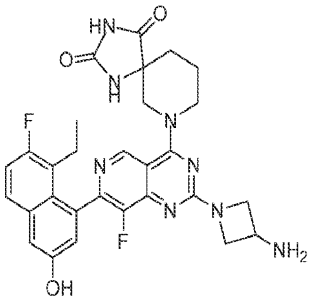
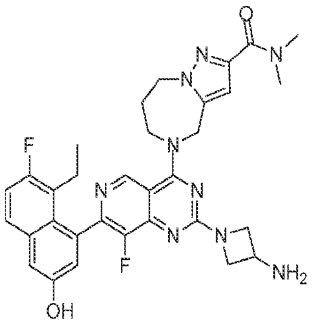
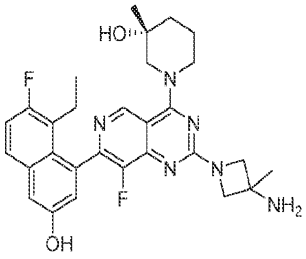
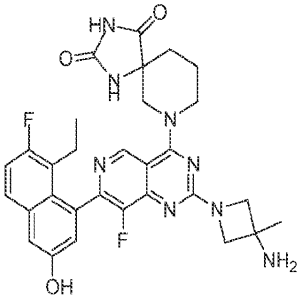
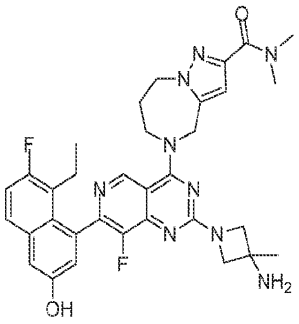
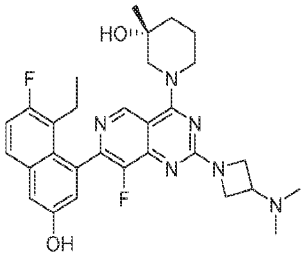
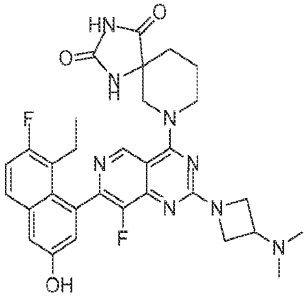
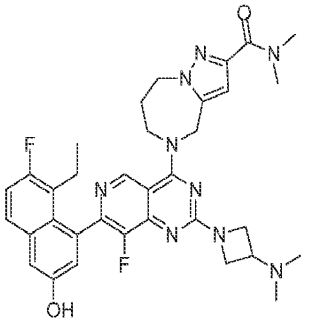
청구항 58

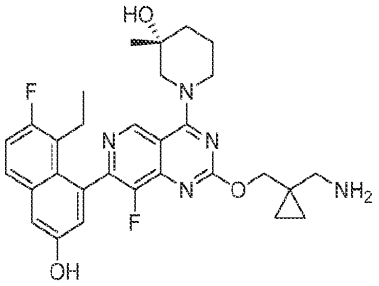
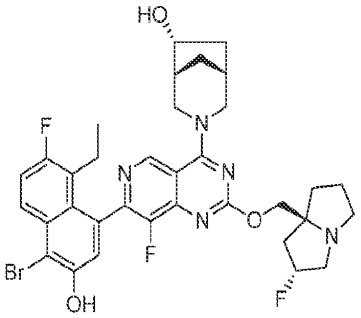
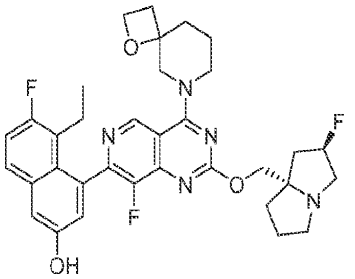
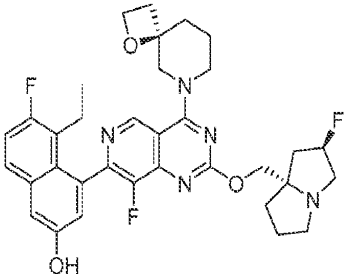
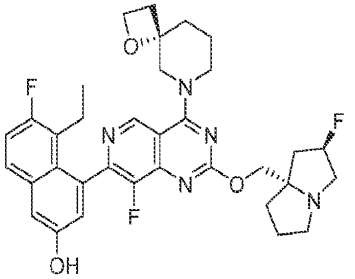
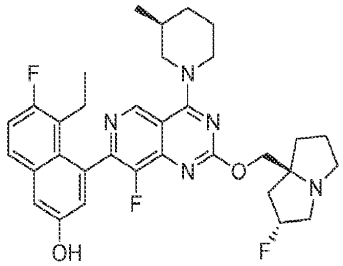
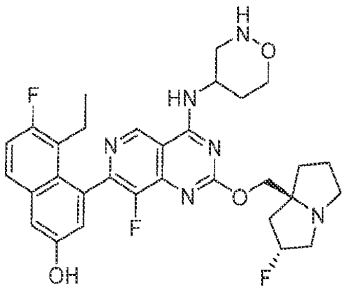
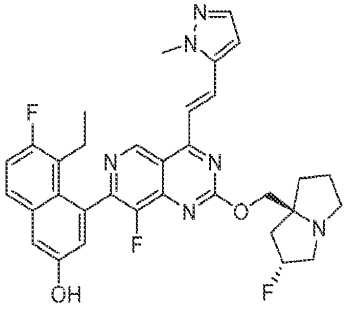
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비인접 원자 상의 2개의 R^7은 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하는, 화합물 또는 염.

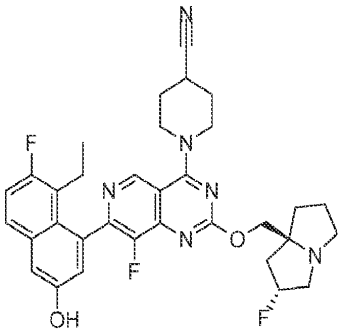
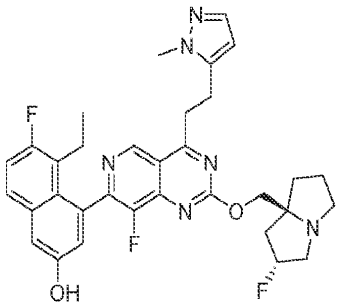
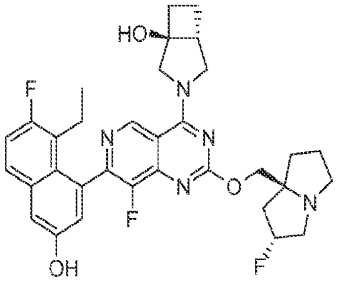
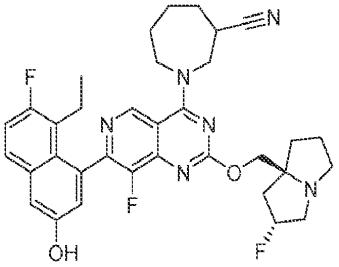
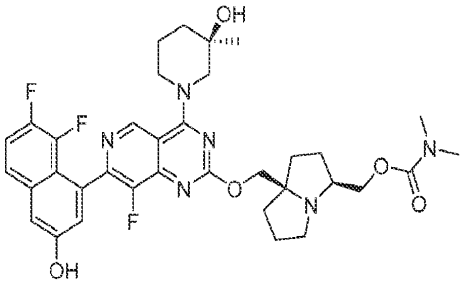
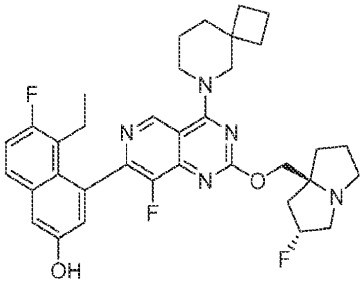
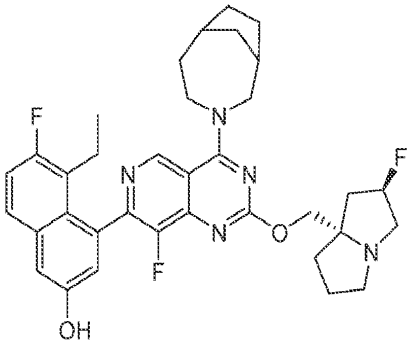
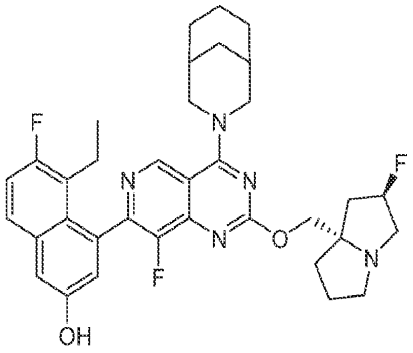
청구항 59

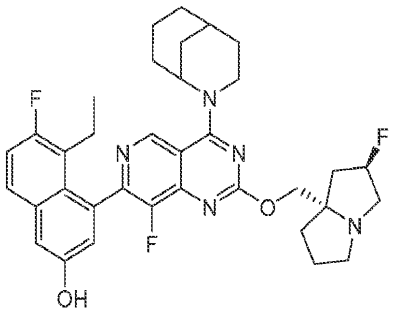
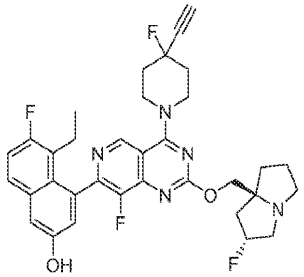
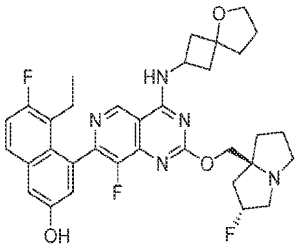
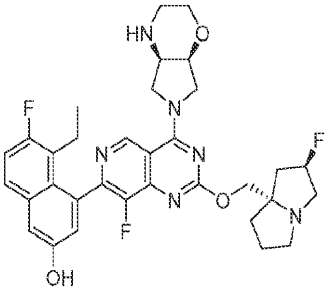
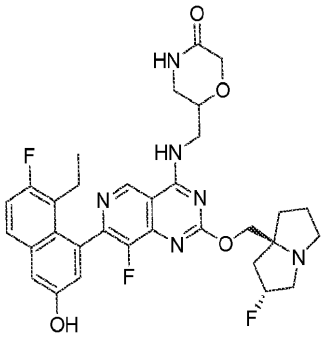
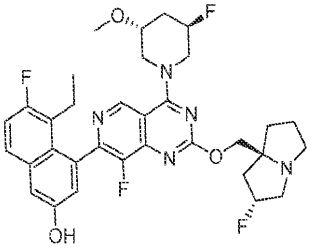
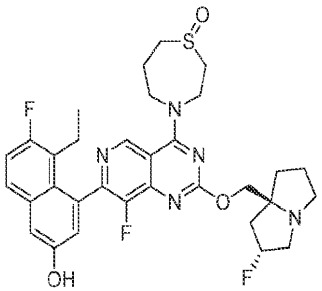
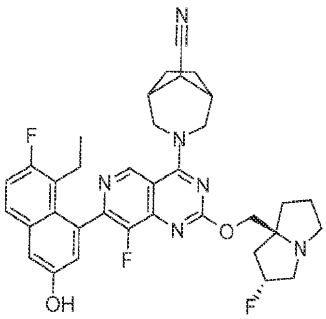
다음으로부터 선택되는 화합물:

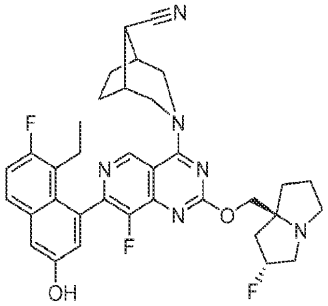
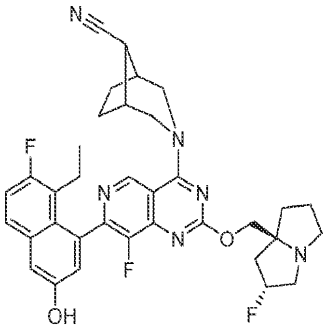
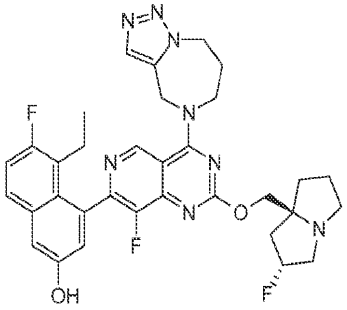
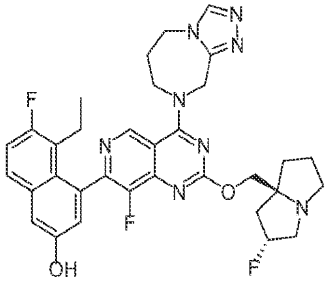
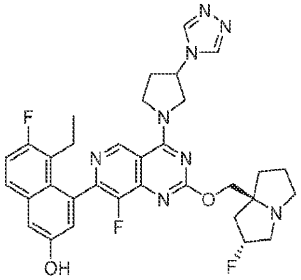
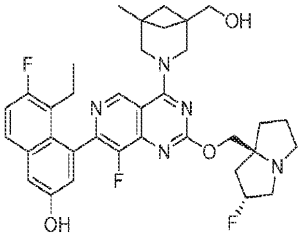
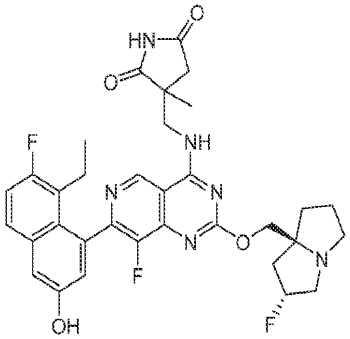
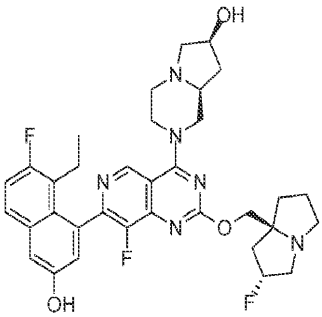

,

,

,

,

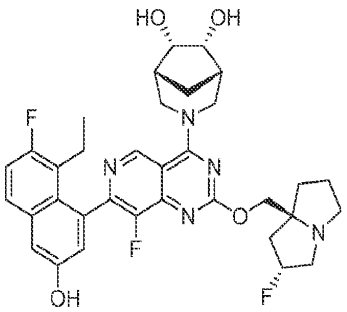
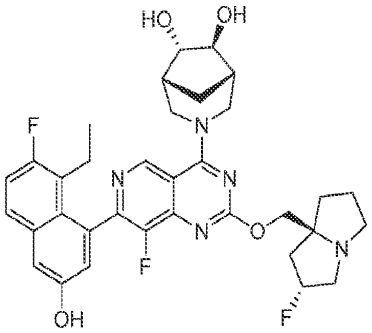
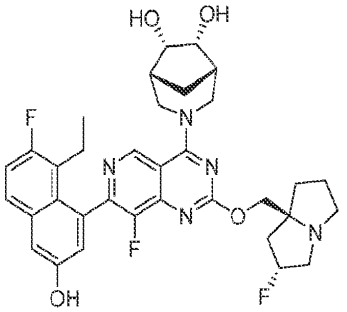
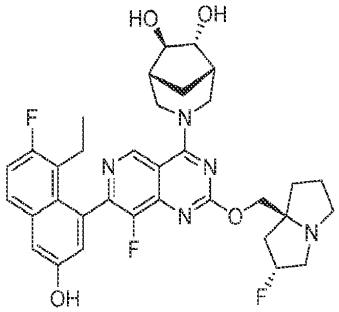
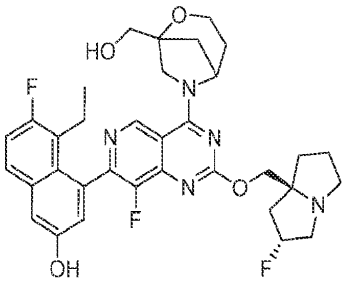
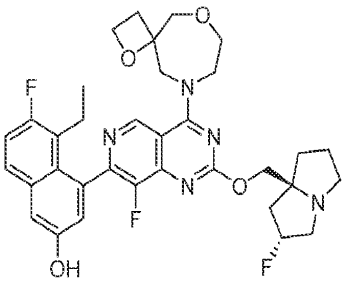
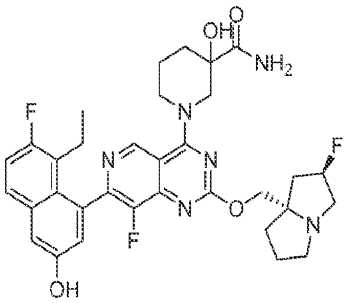
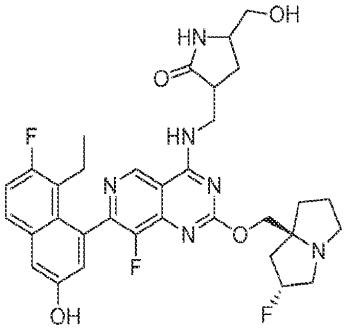

,

,

,

,

,

,

,

,

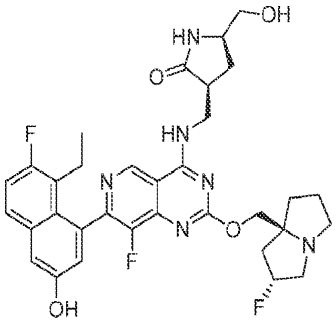
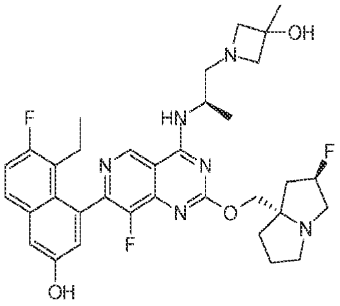
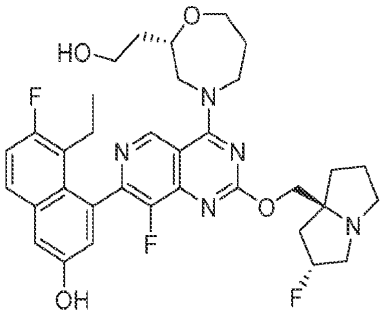
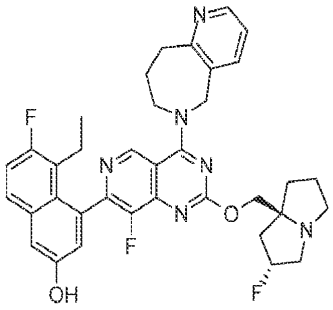
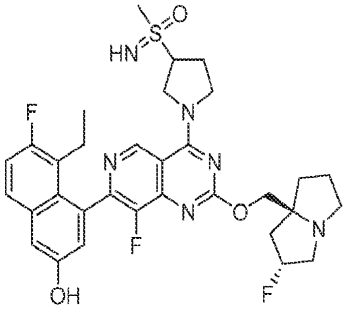
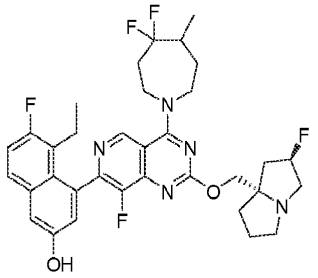
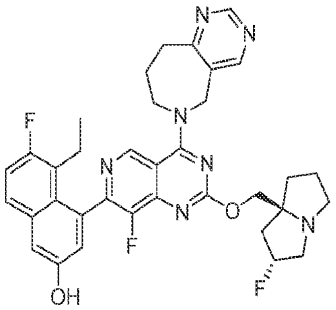
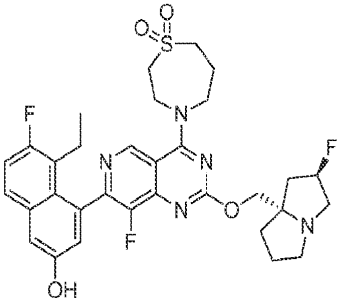

,

,

,

,

,

,

,

,

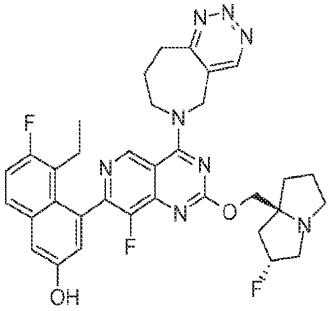
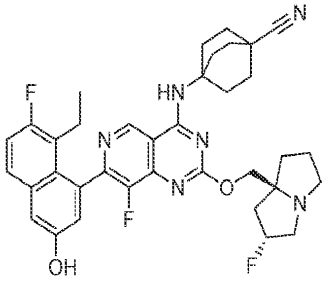
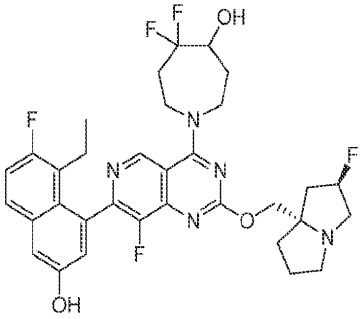
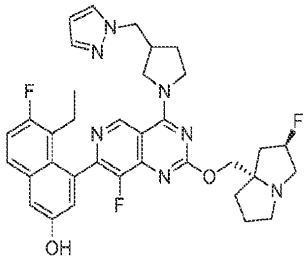
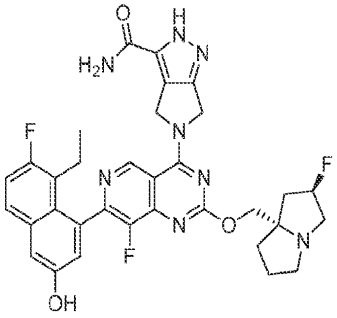
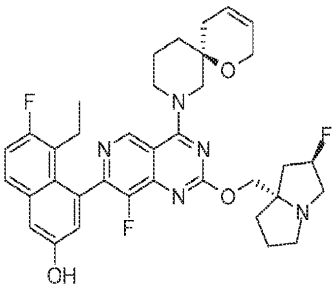
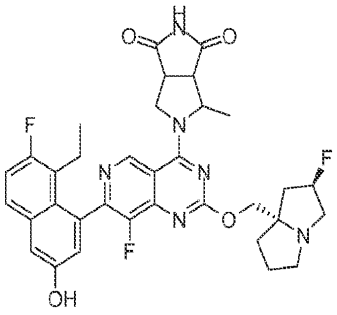
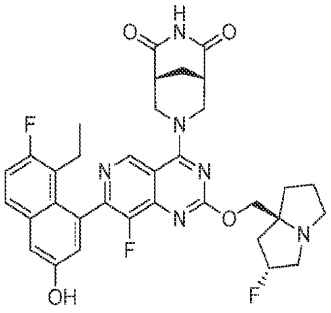

,

,

,

,

,

,

,

,

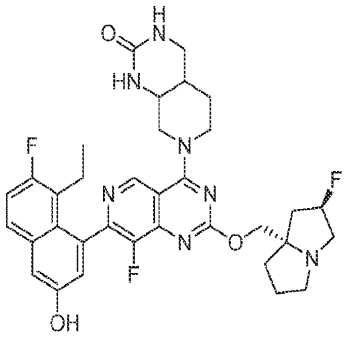
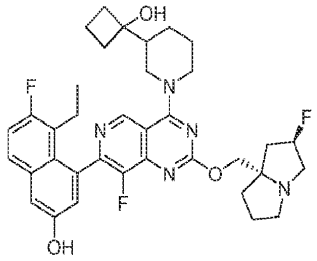
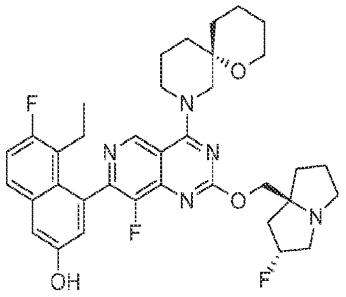
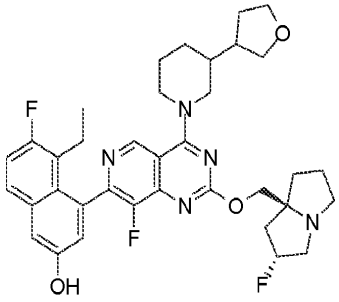
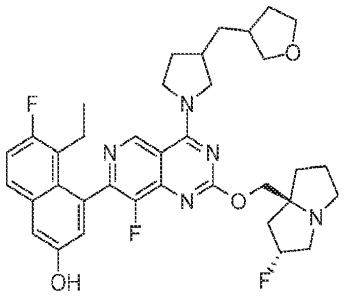
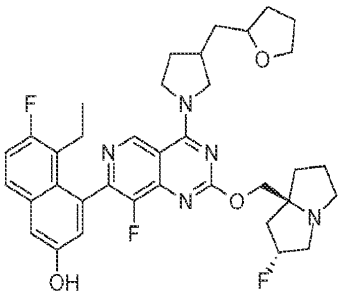
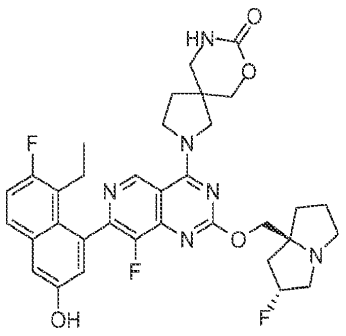
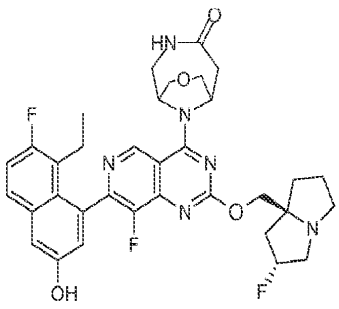

,

,

,

,

,

,

,

,

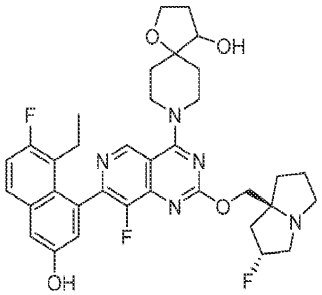
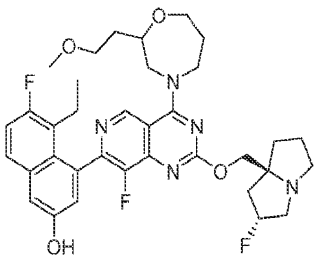
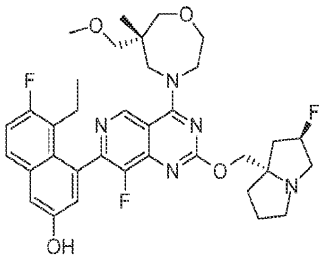
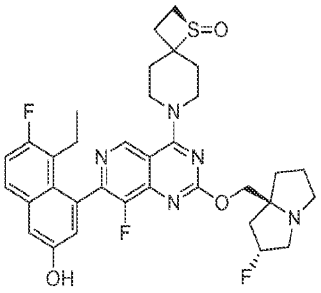
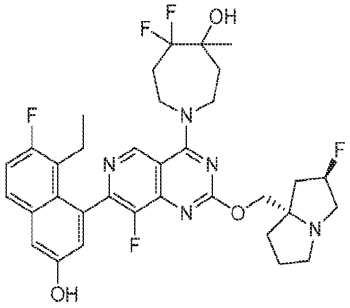
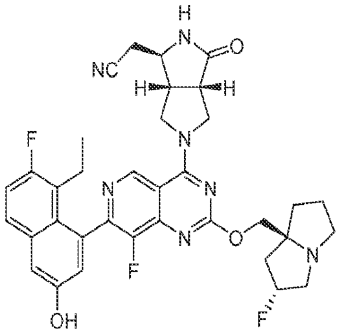
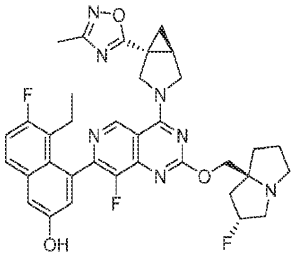
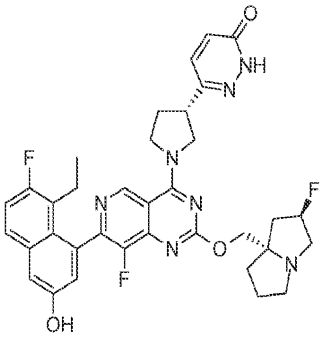

,

,

,

,

,

,

,

,

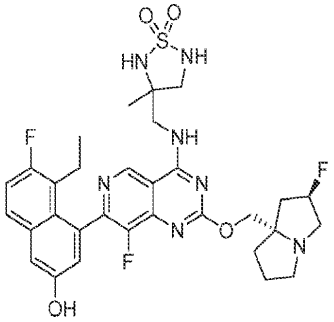
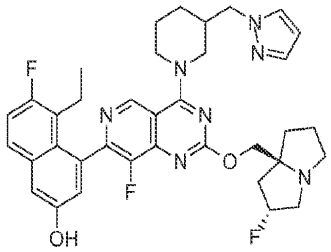
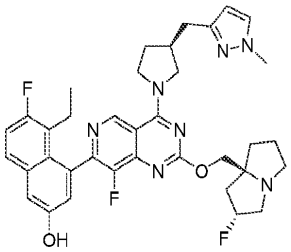
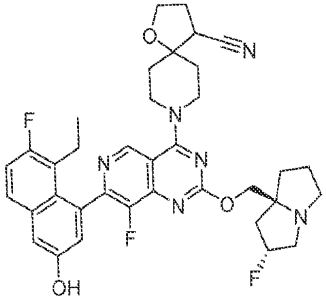
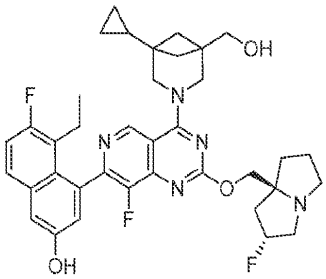
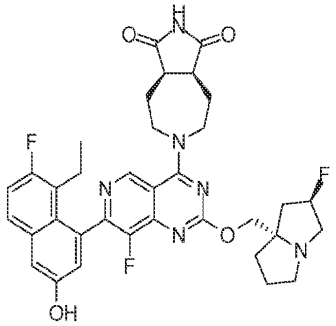
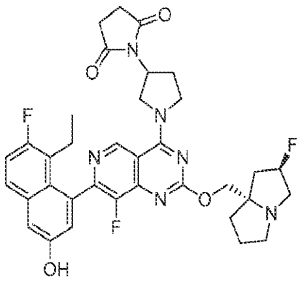
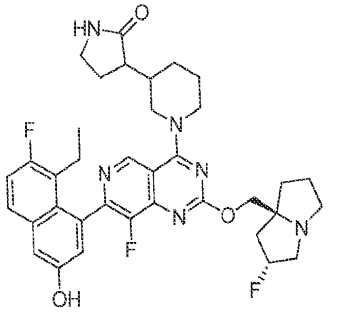

,

,

,

,

,

,

,

,

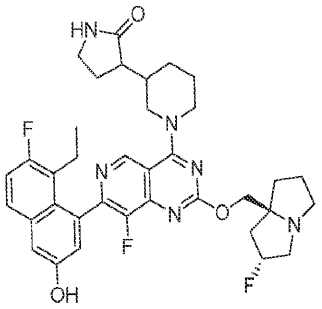
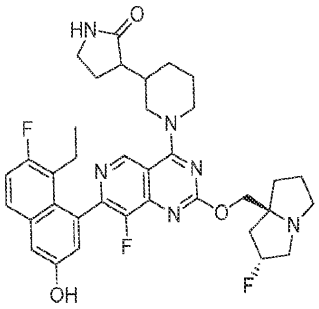
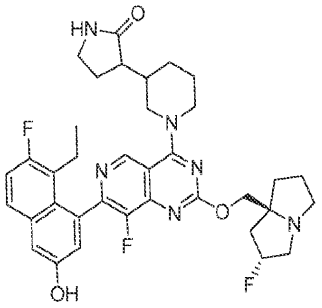
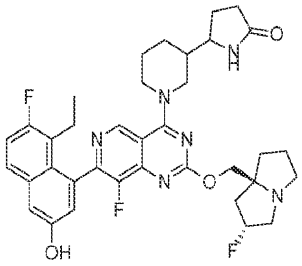
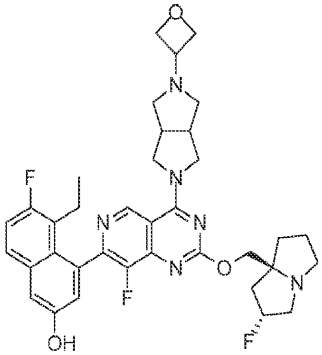
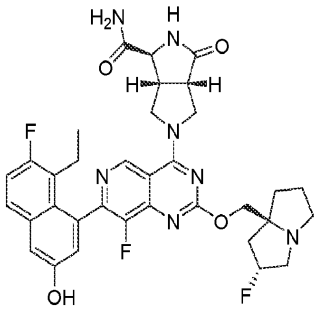
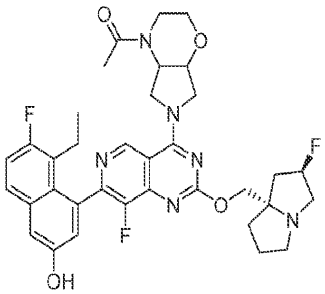
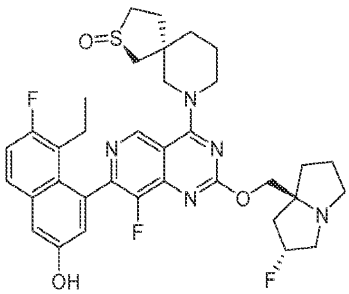

,

,

,

,

,

,

,

,

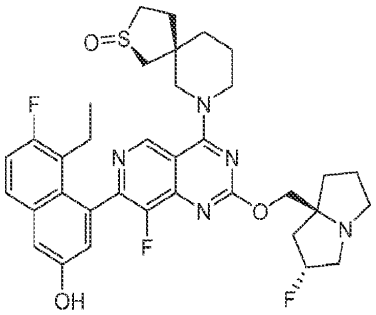
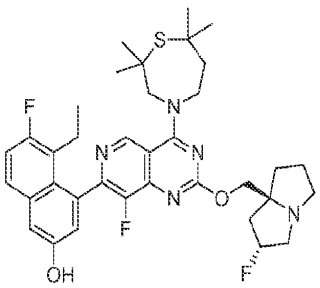
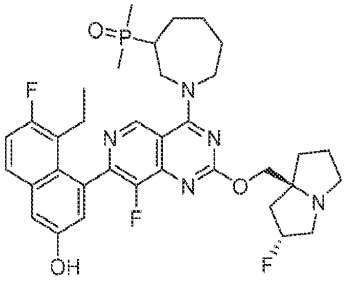
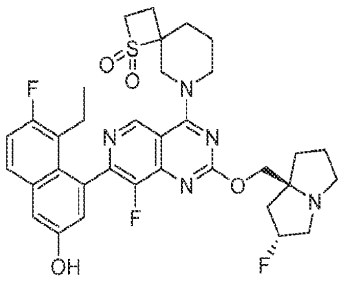
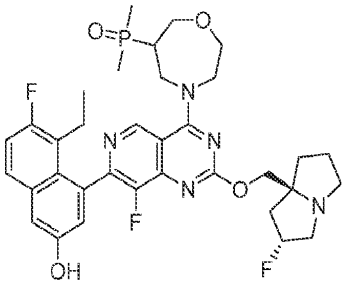
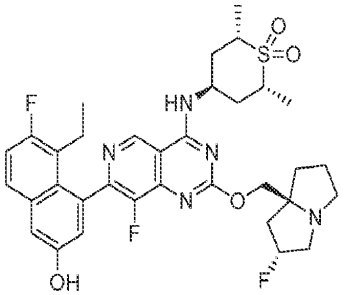
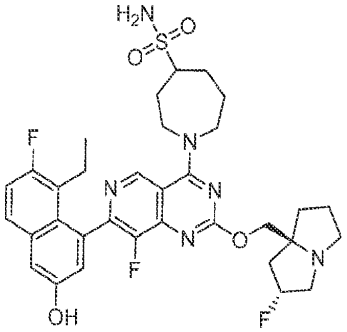
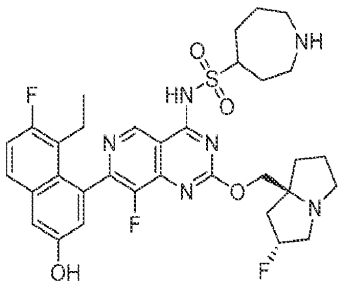

,

,

,

,

,

,

,

,

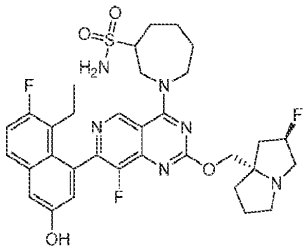
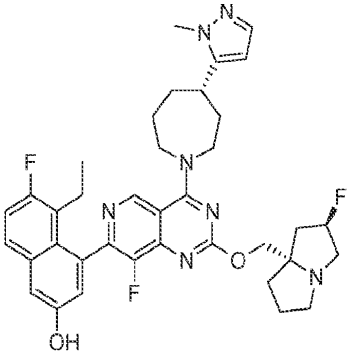
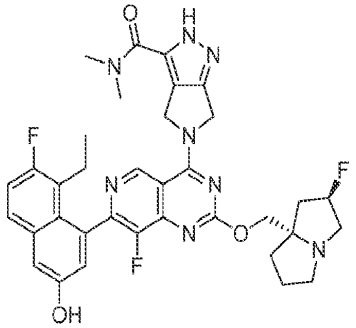
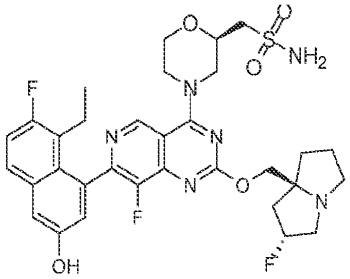
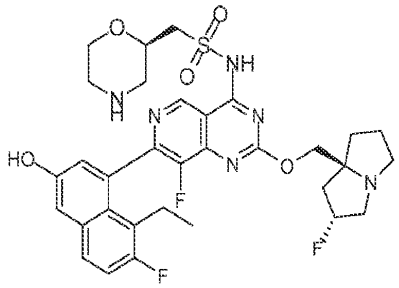
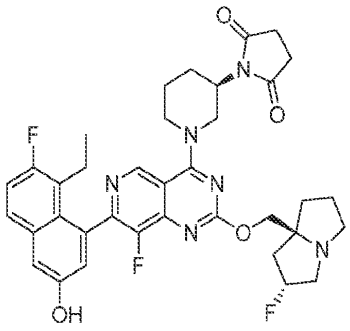

,

,

,

,

,

,

,

,

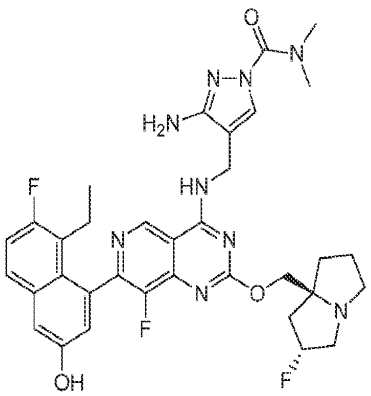
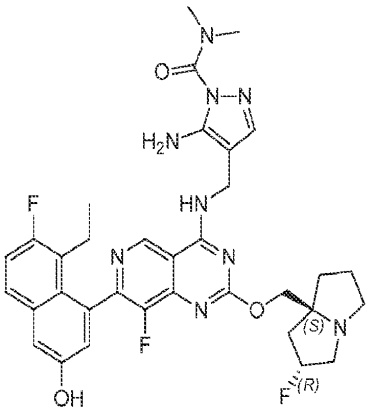
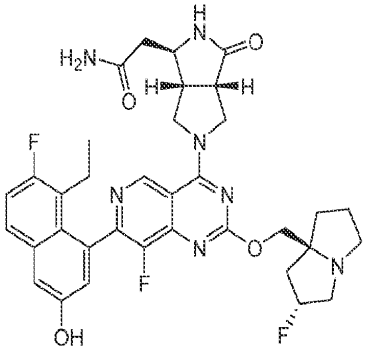
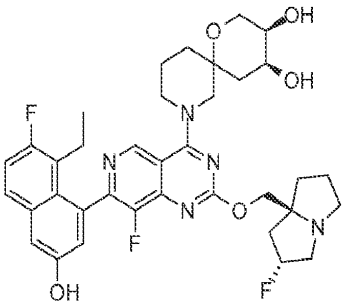
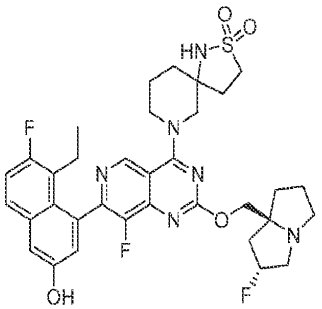
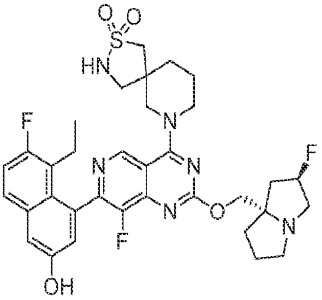

,

,

,

,

,

,

,

,

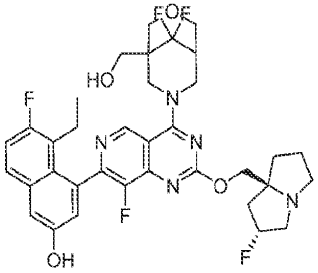
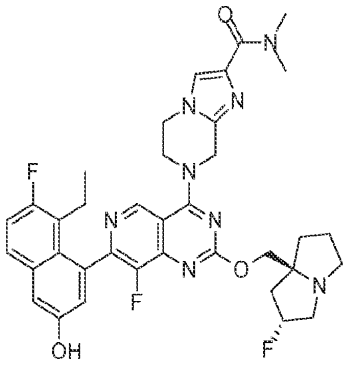
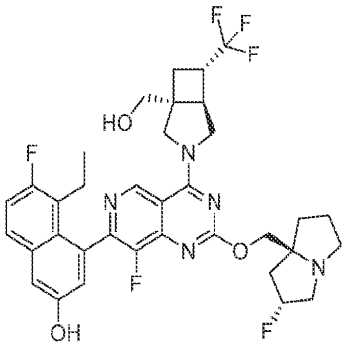
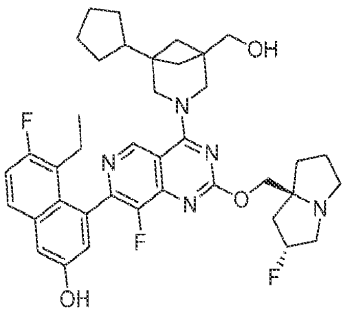
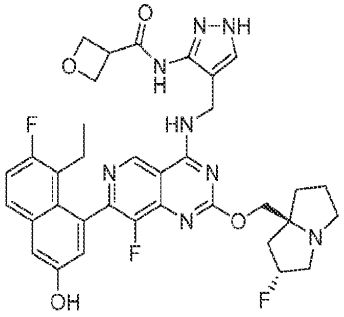
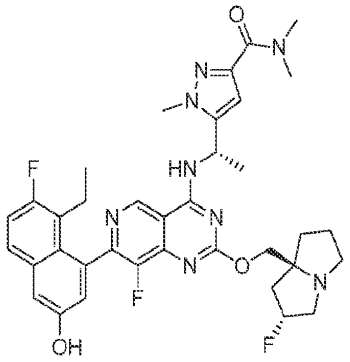

,

,

,

,

,

,

,

,

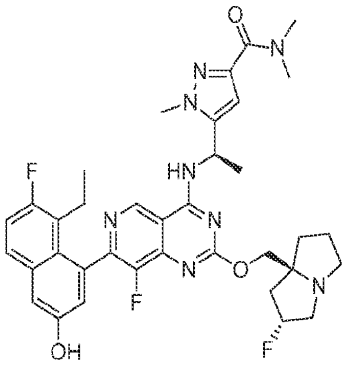
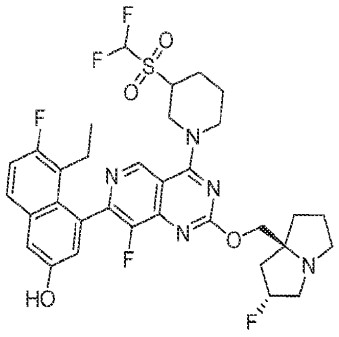
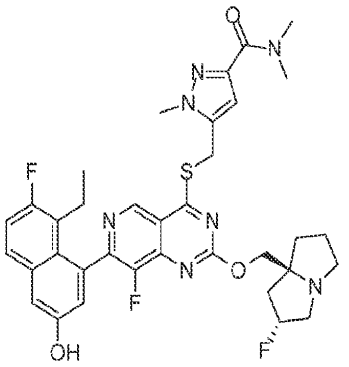
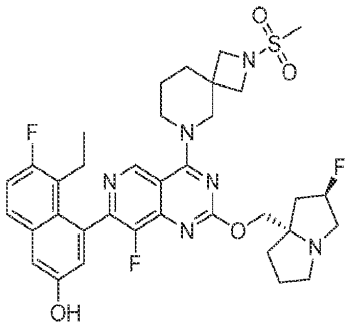
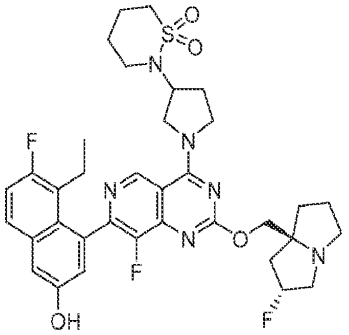
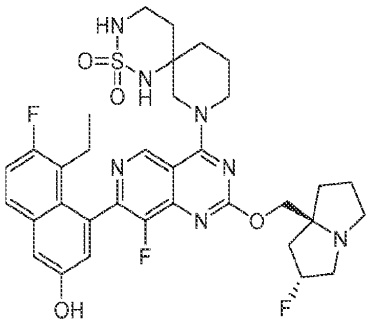

,

,

,

,

,

,

,

,

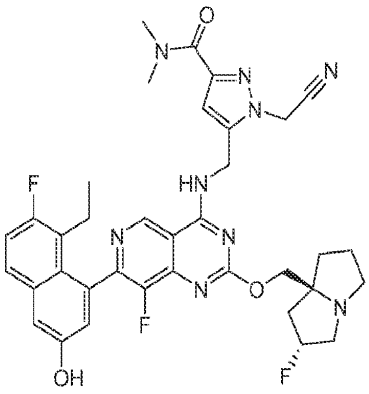

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

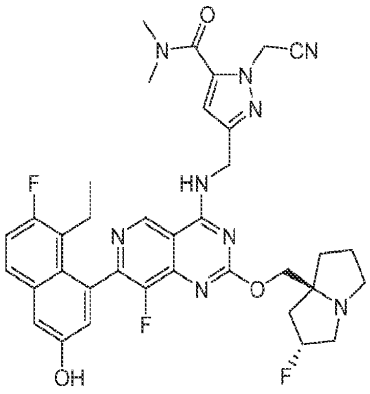

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

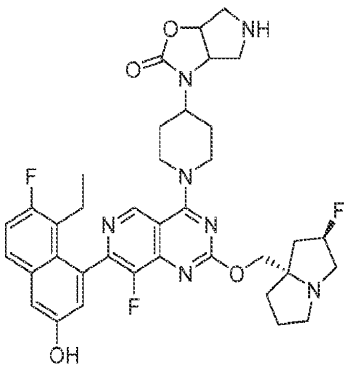

,

,

,

,

,

,



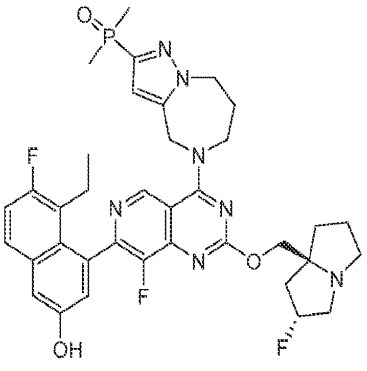
,



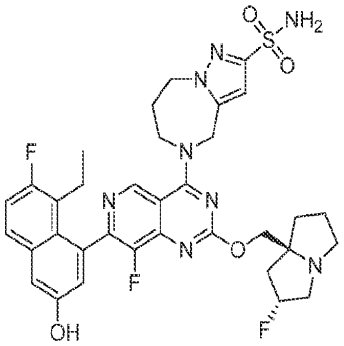
,



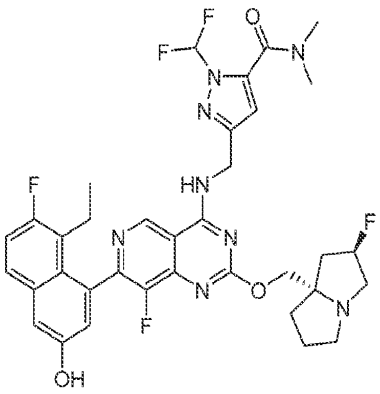
,



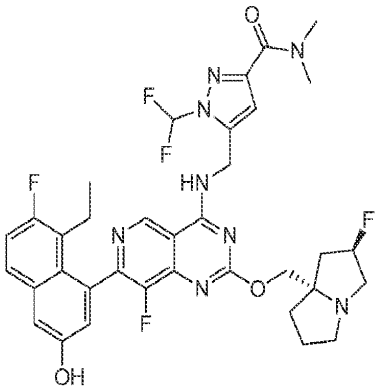
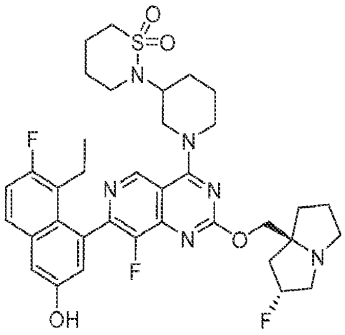
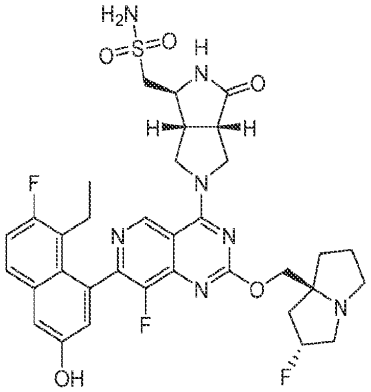
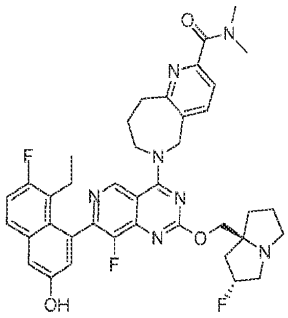
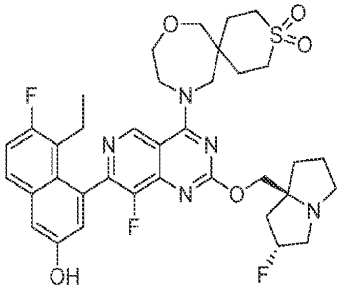
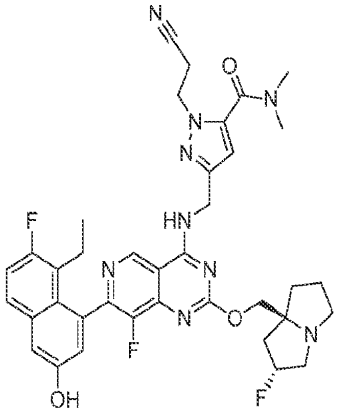
,

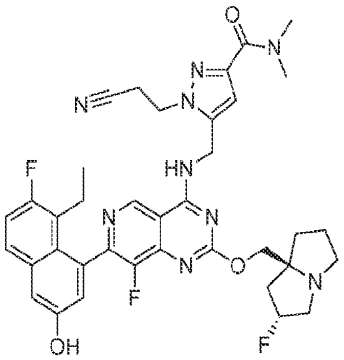
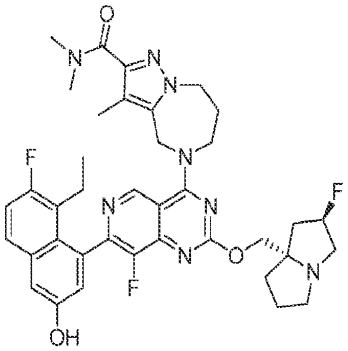
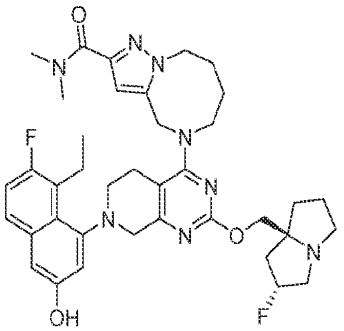
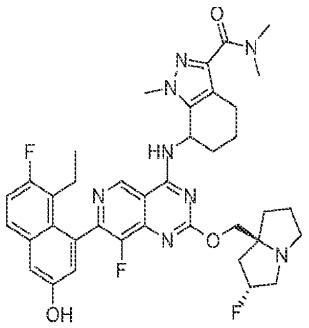
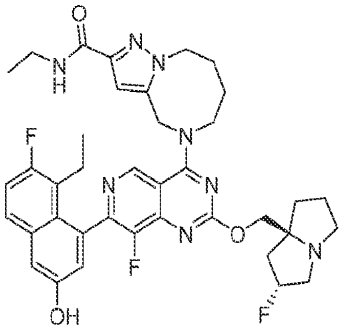
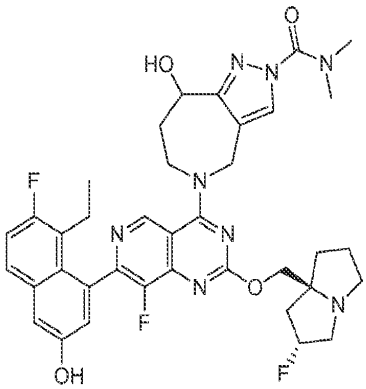


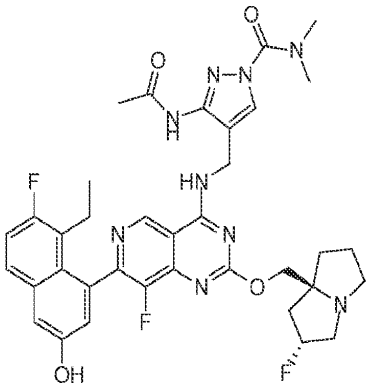
,



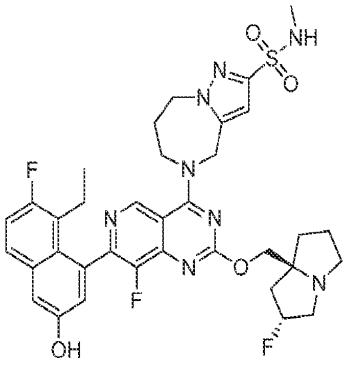
,


,

,

,

,

,

,

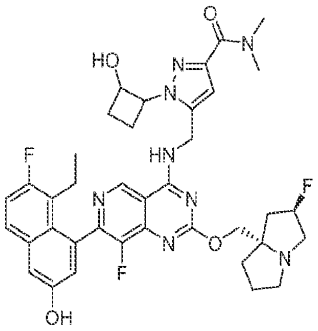

,

,

,

,

,

,



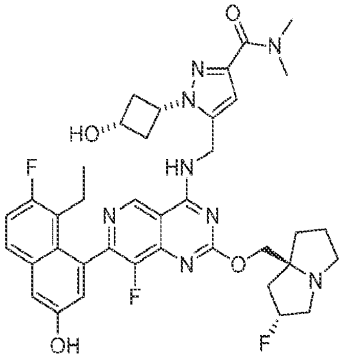
,



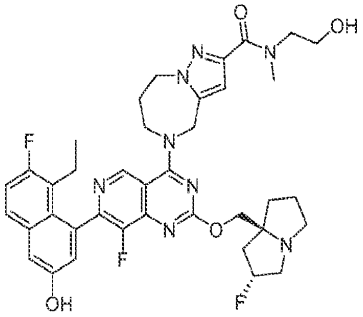
,



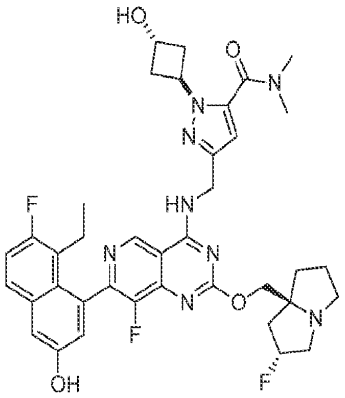
,



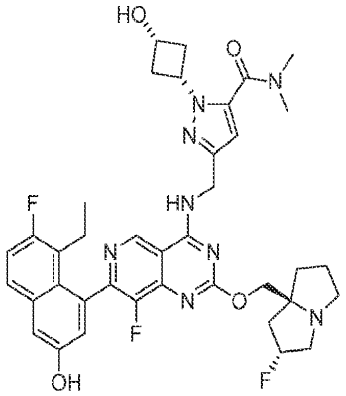
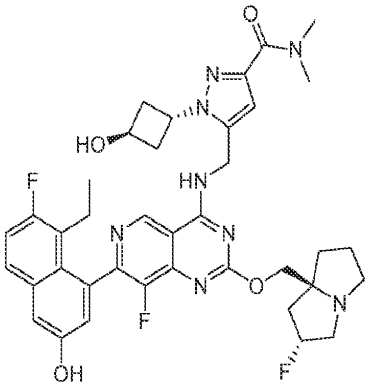
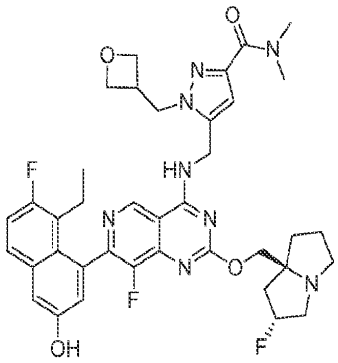
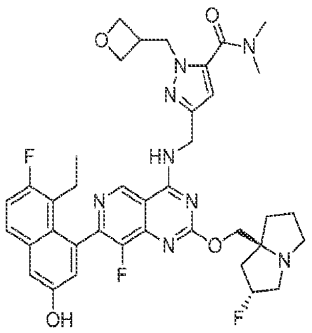
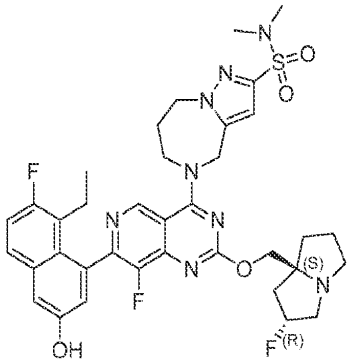
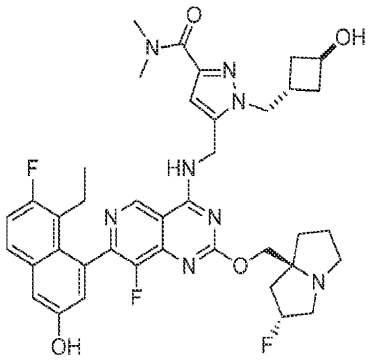
,

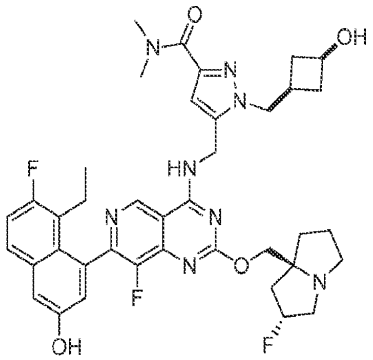
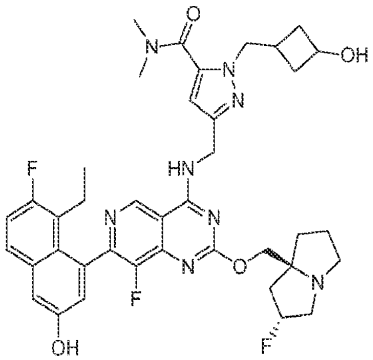
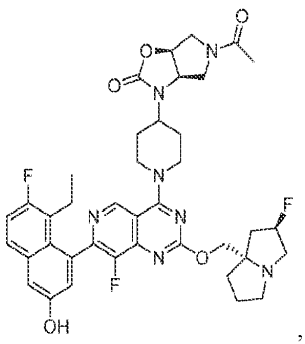
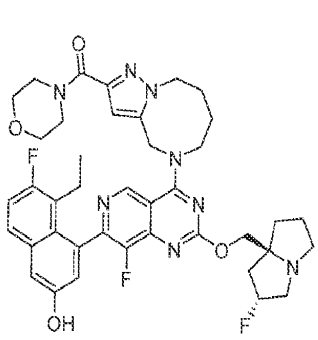
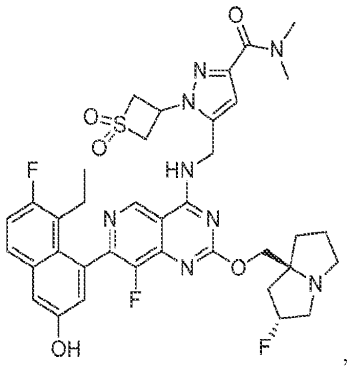
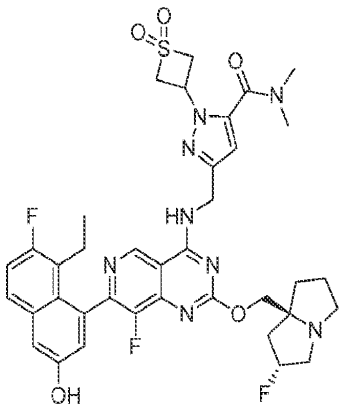
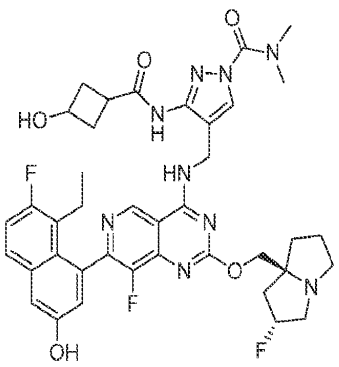


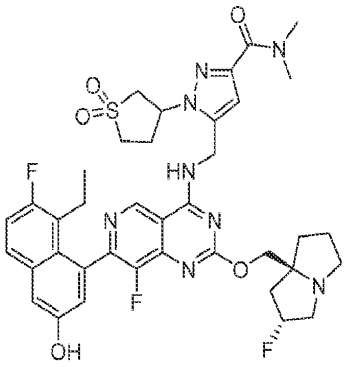
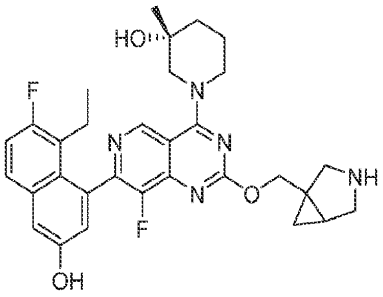
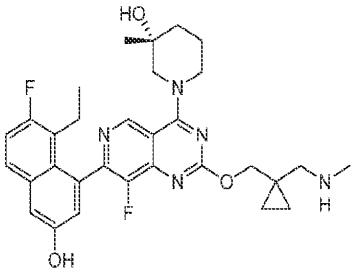
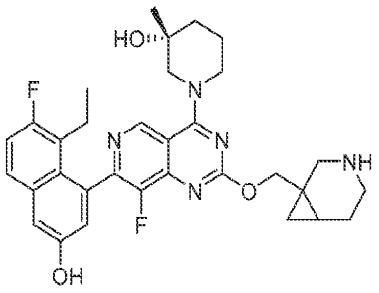
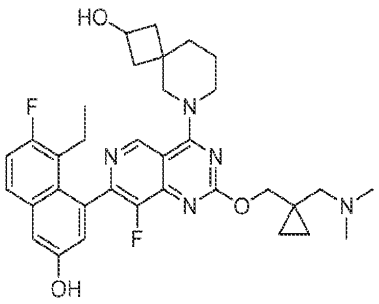
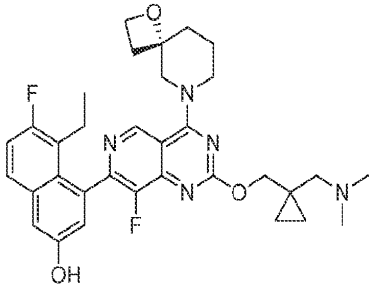
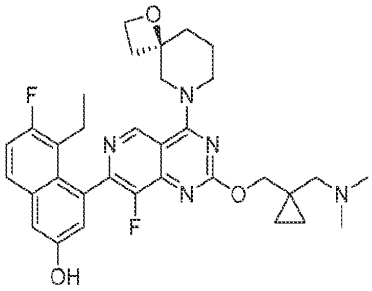
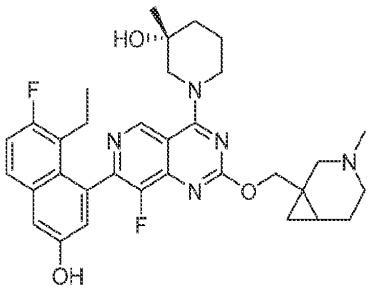
,

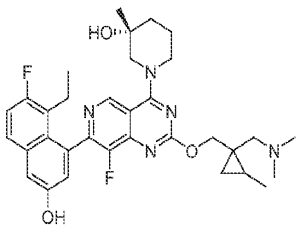
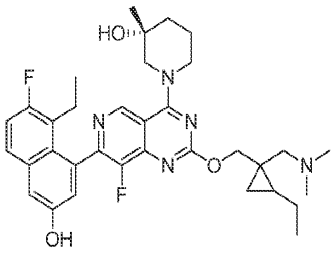
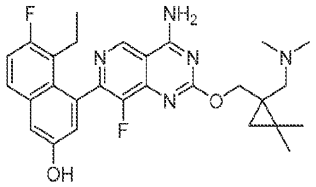
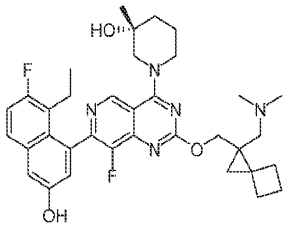
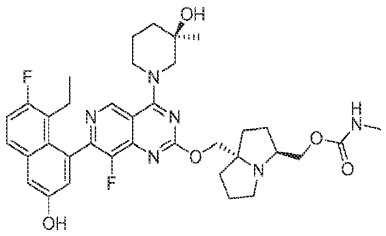
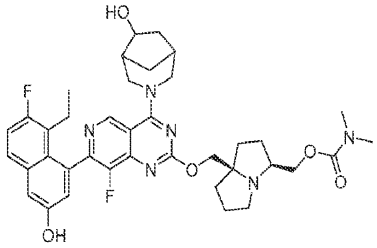
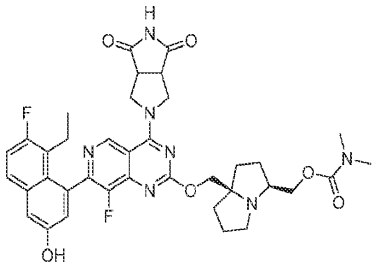
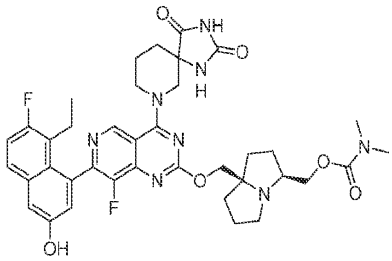
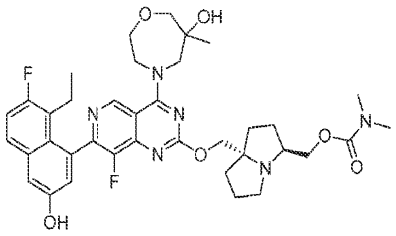
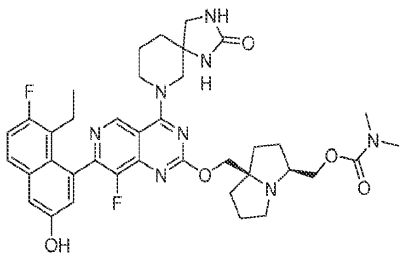


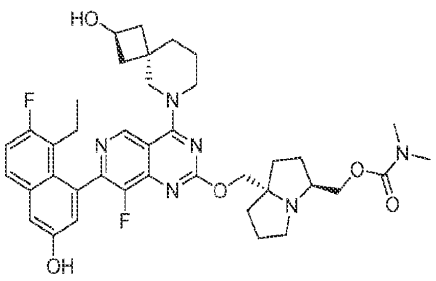
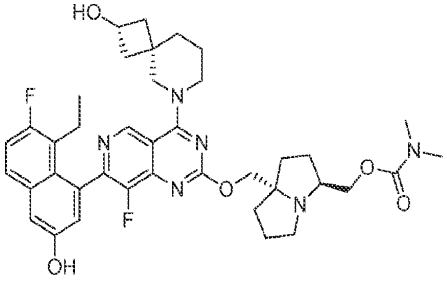
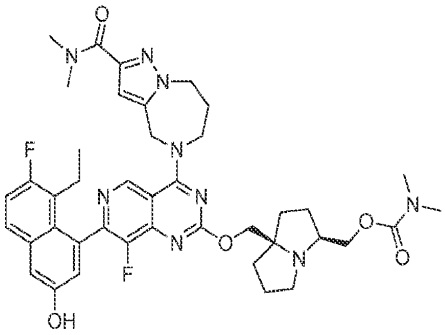
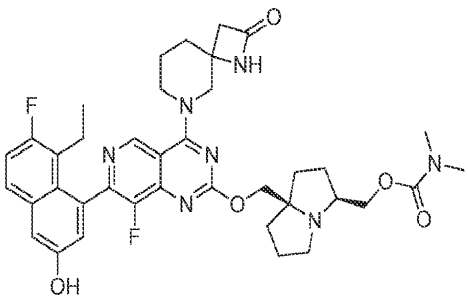
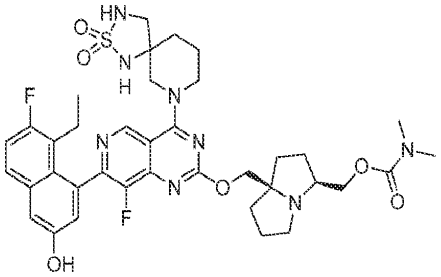
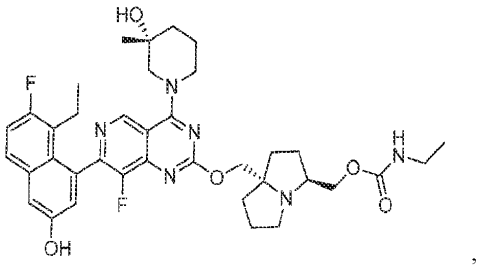
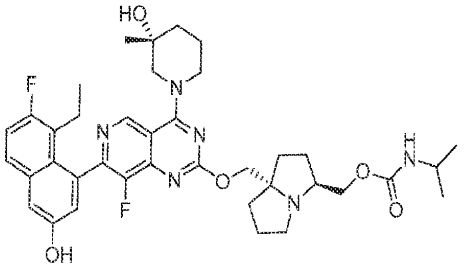
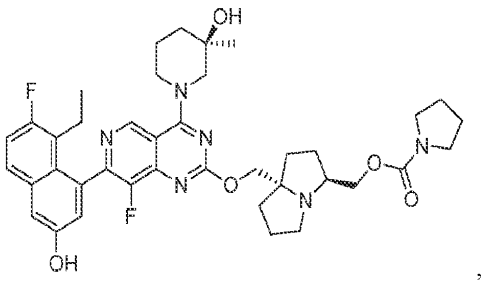
,

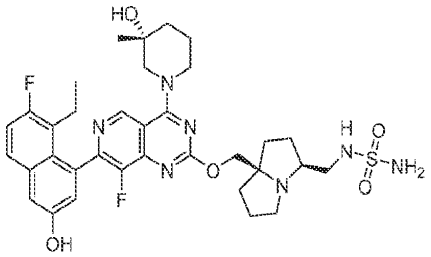
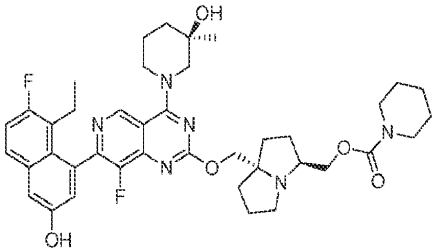
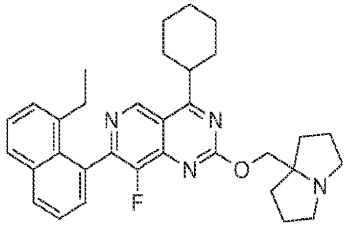
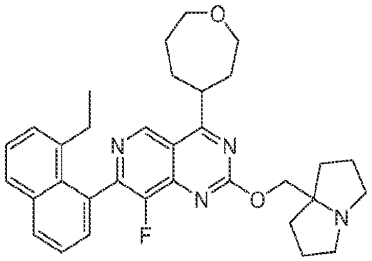
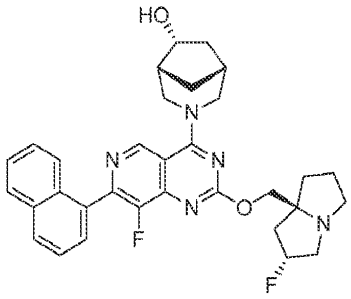
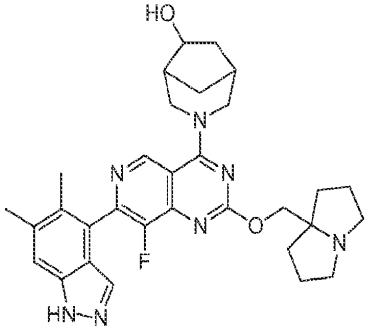
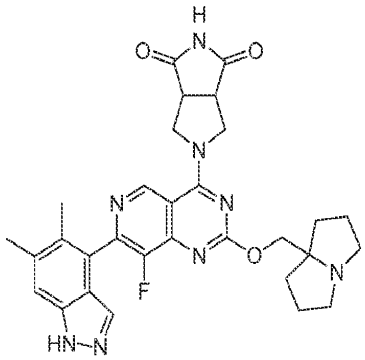
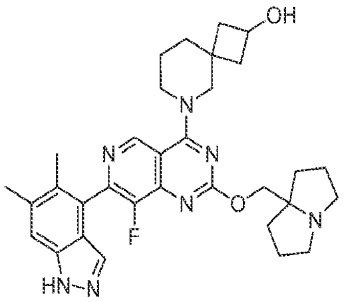

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

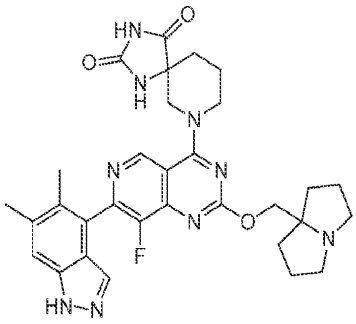
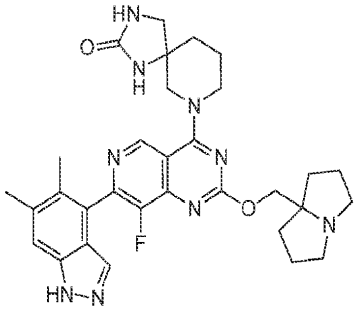
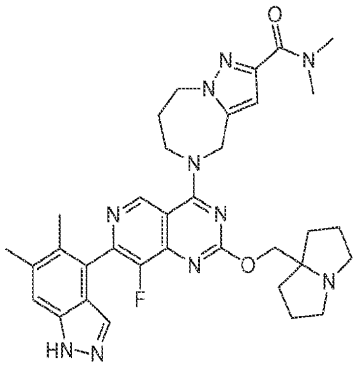
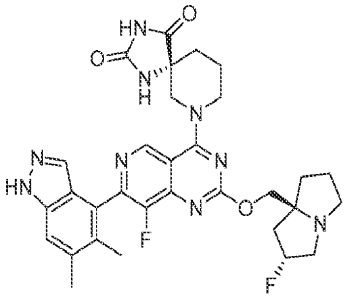
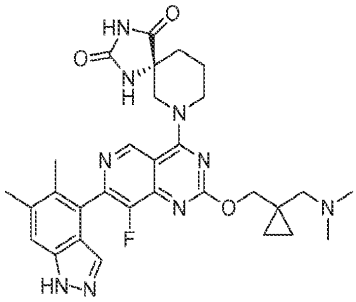
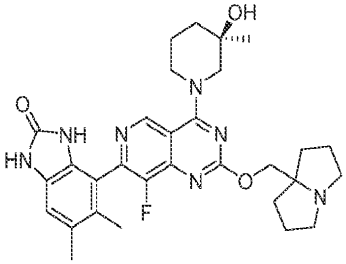
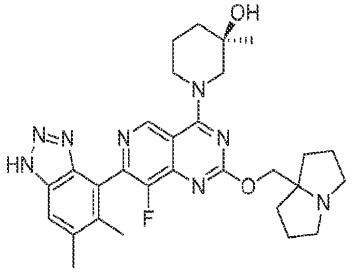
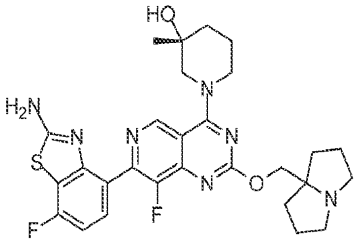

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

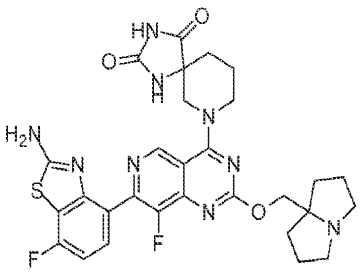
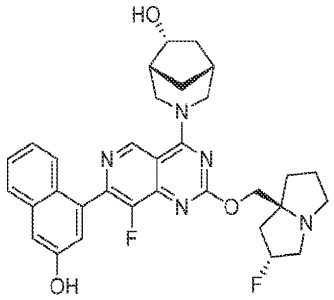
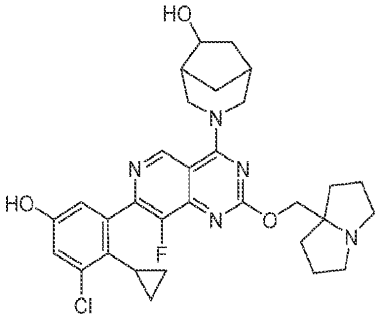
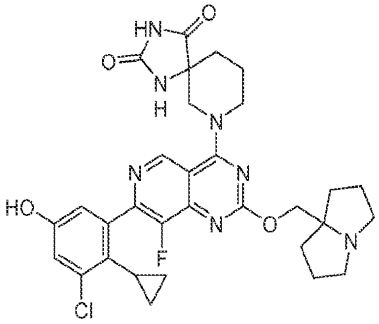
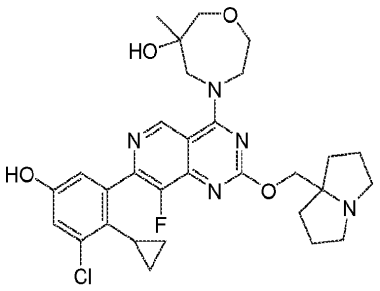
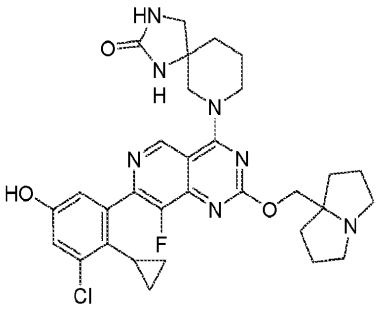
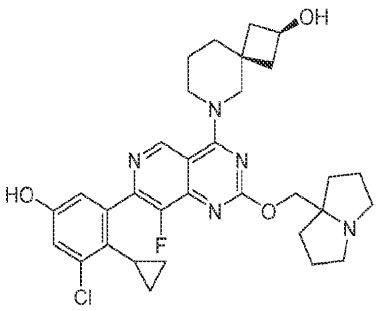
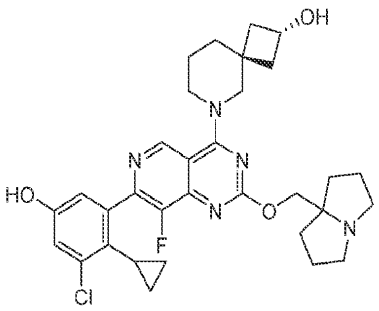

,

,

,

,

,

,

,

,

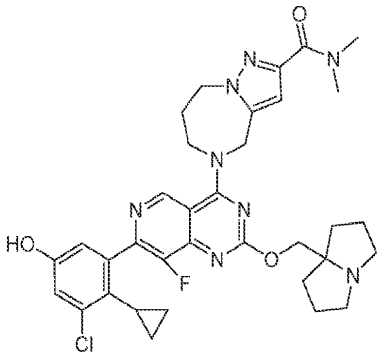
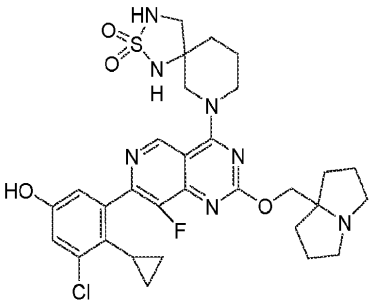
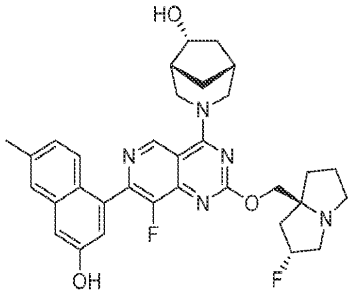
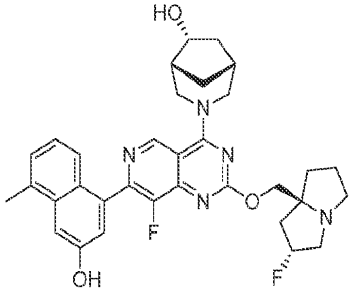
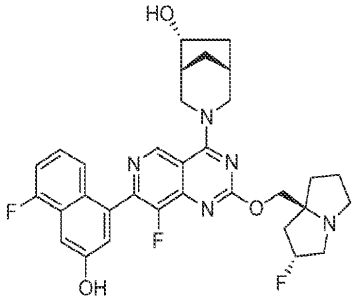
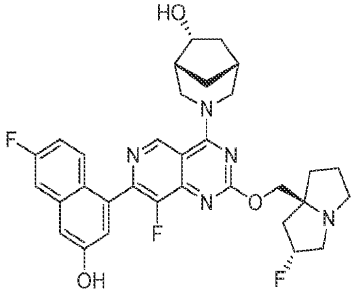
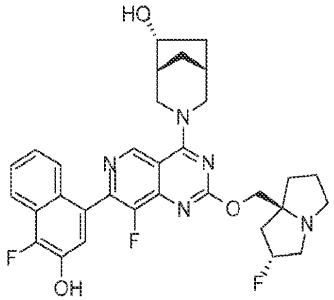
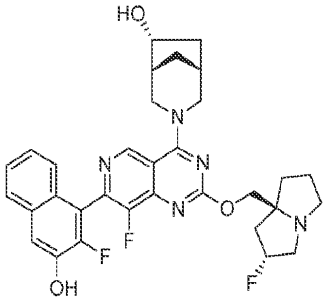

,

,

,

,

,

,

,

,

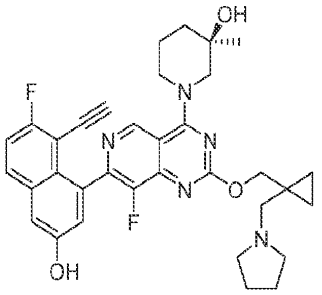
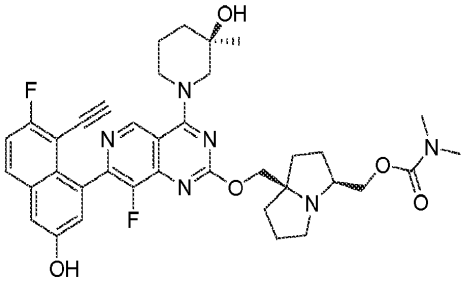
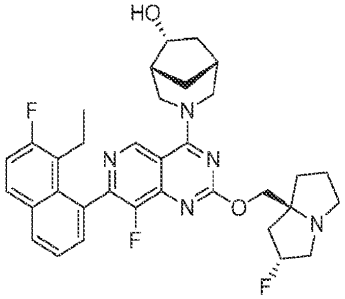
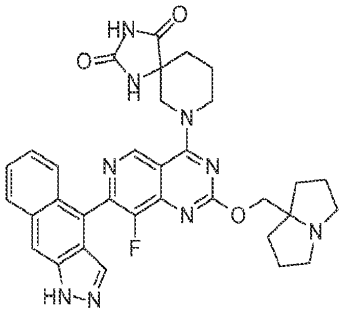
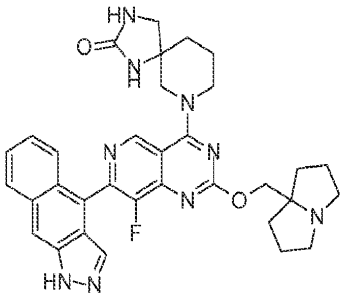
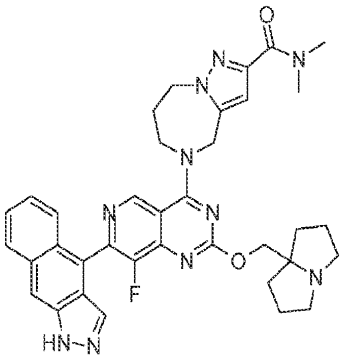
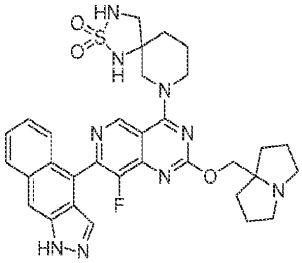
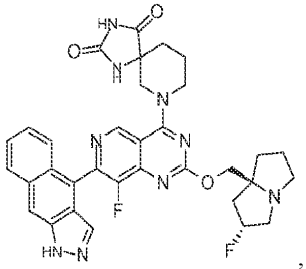
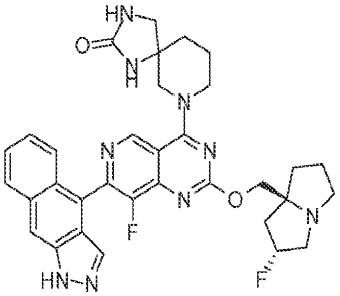
,

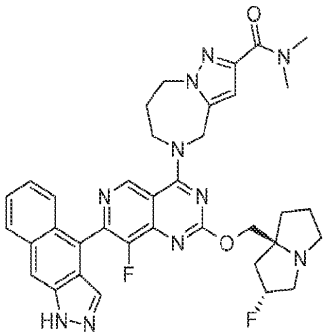
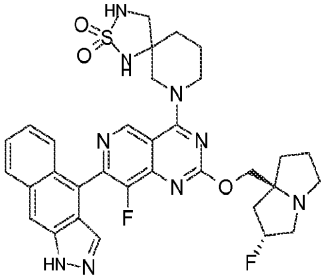
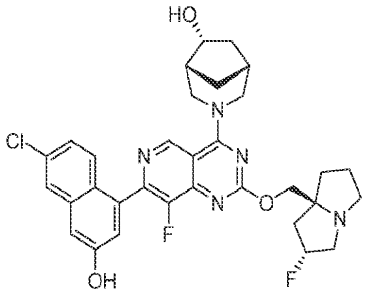
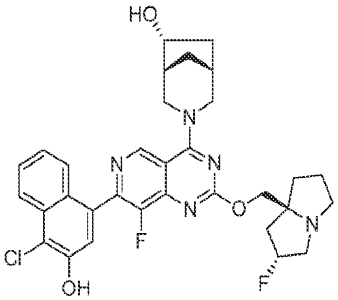
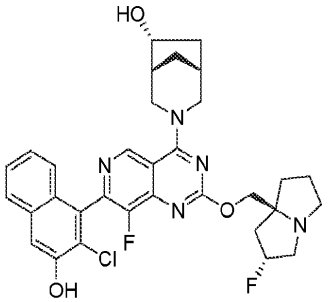
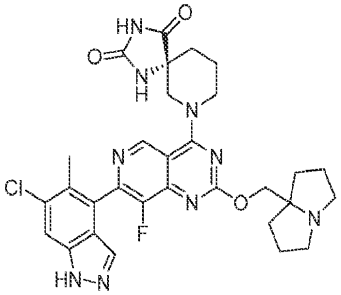
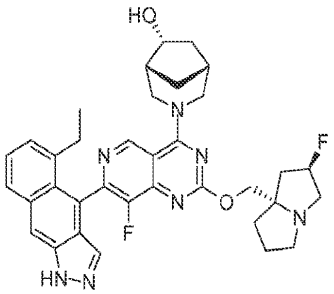
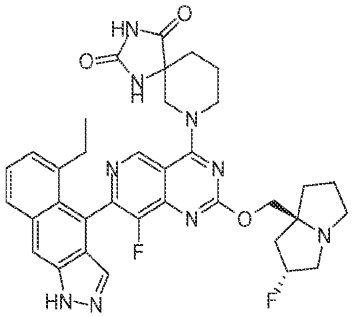
,

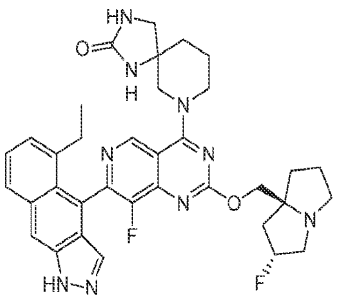
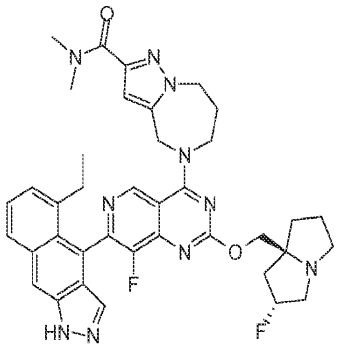
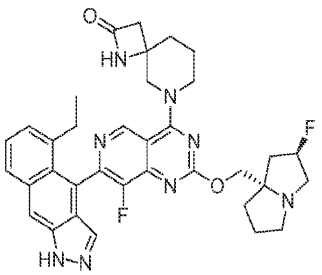
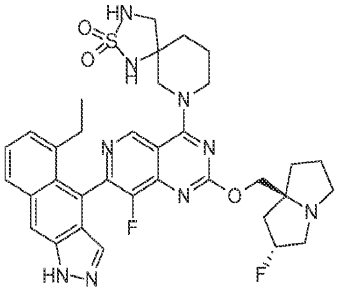
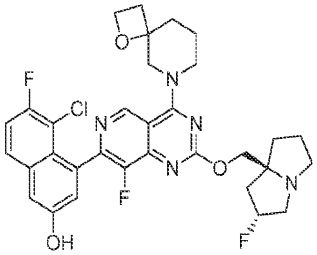
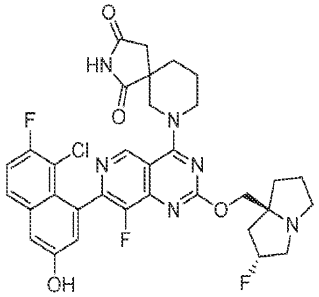
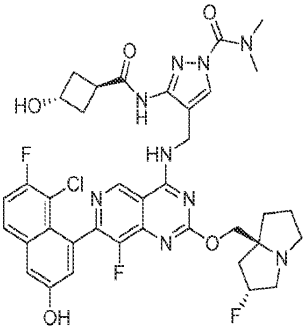
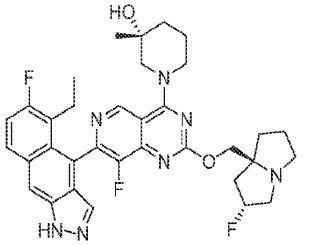

,

,

,

,

,

,

,

,

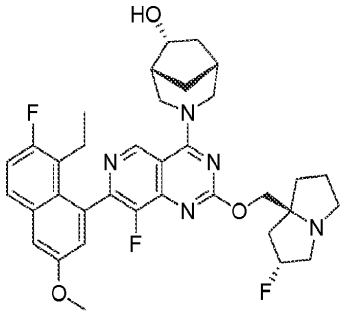
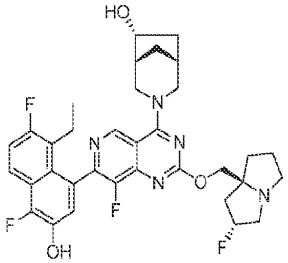
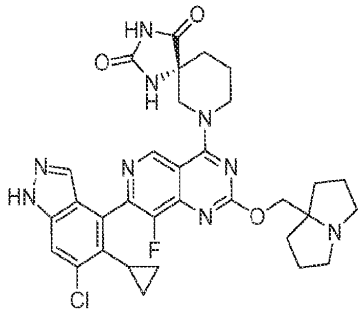
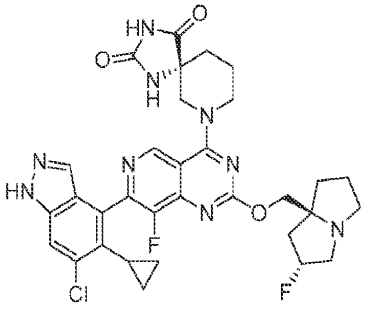
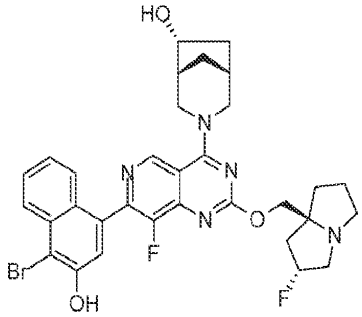
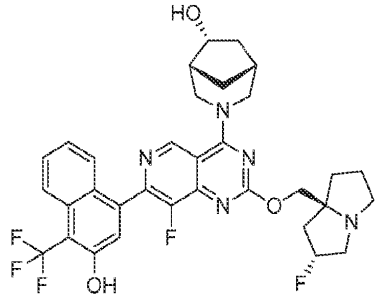
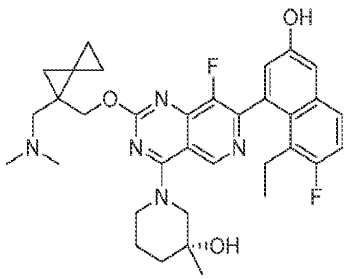
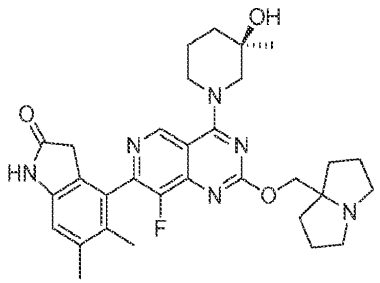

,

,

,

,

,

,

,

,

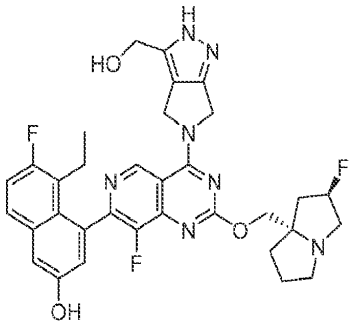
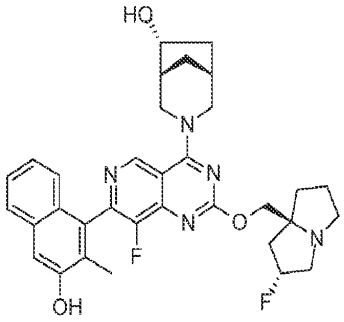
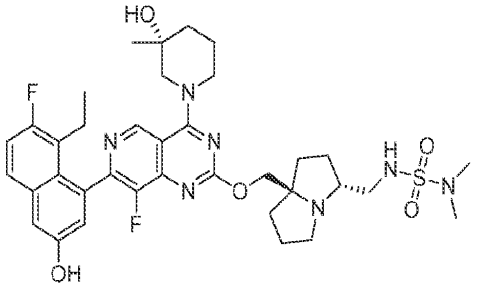
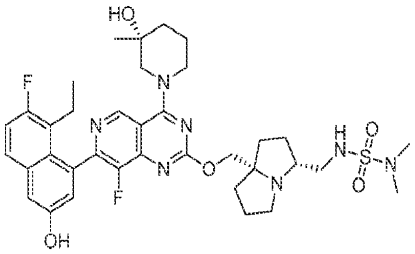
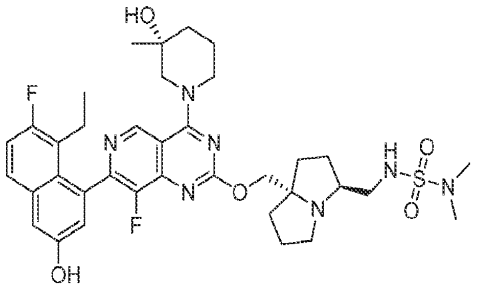
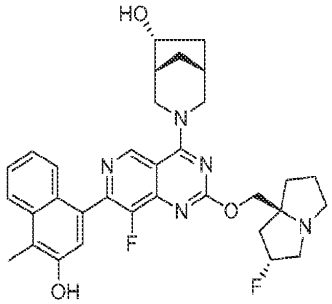
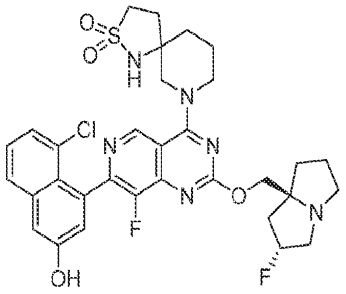
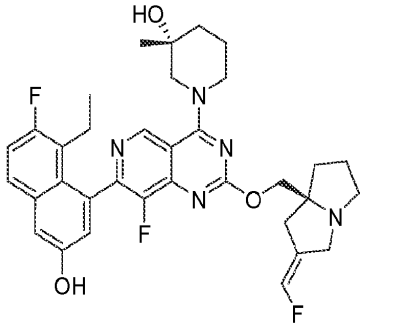

,

,

,

,

,

,

,

,

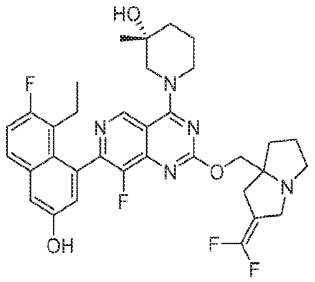
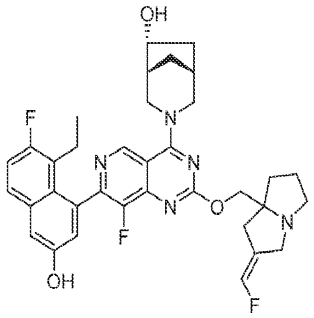
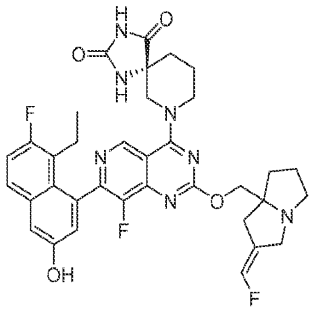
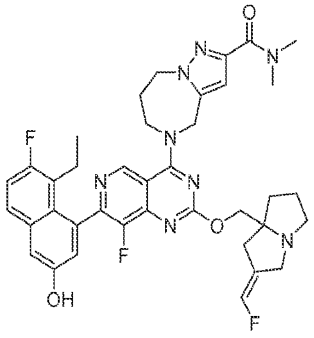
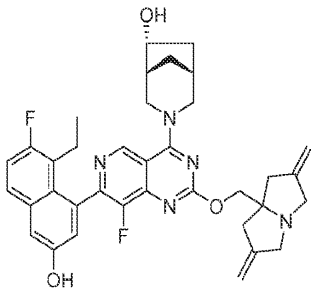
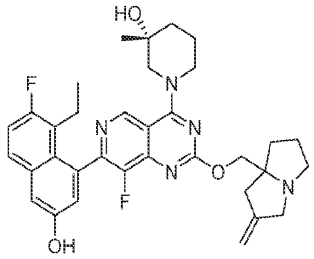
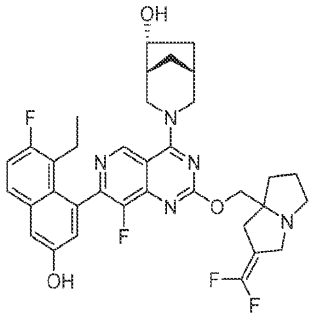
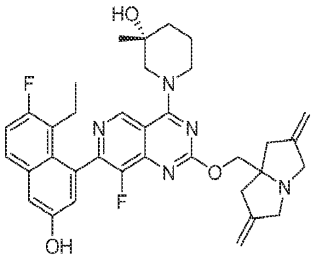

,

,

,

,

,

,

,

,

,

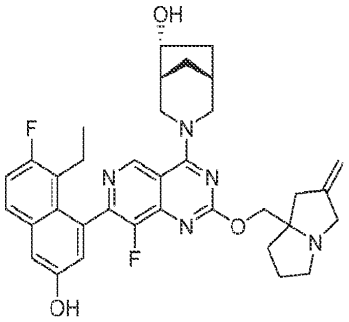
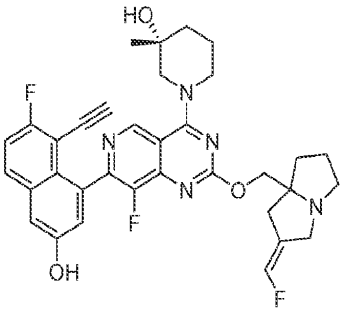
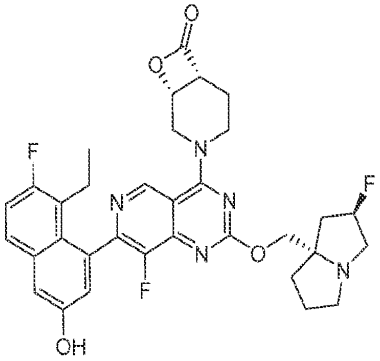
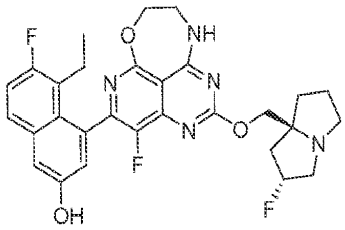
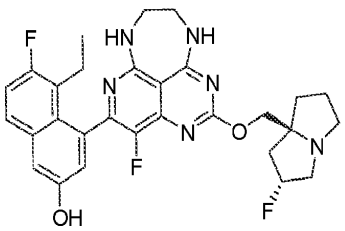
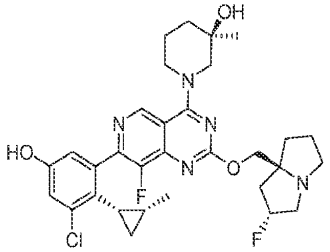
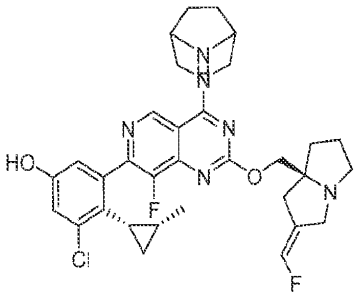
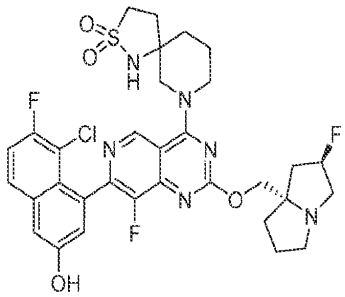

,

,

,

,

,

,

,

,

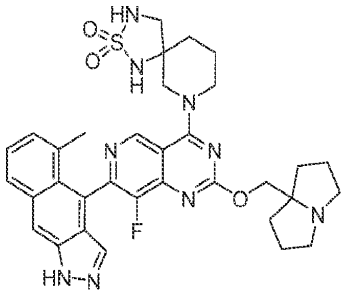
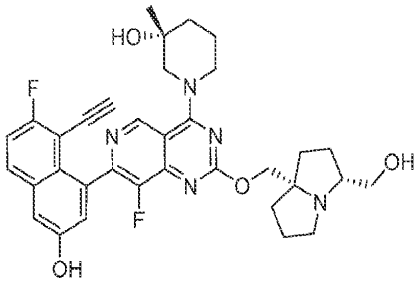
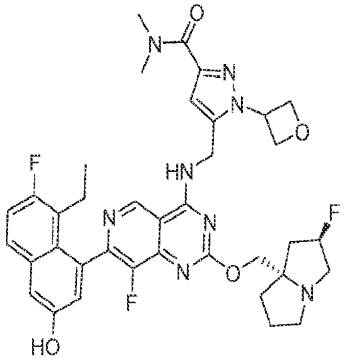
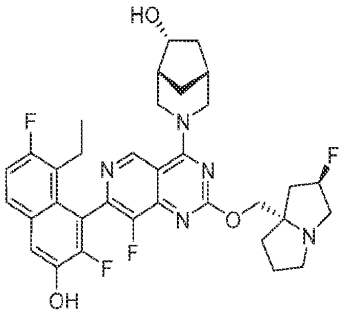
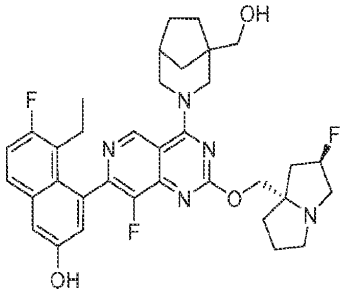
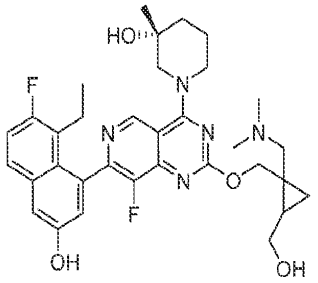
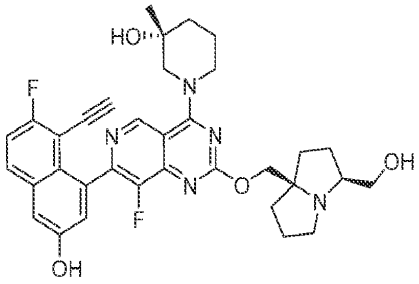
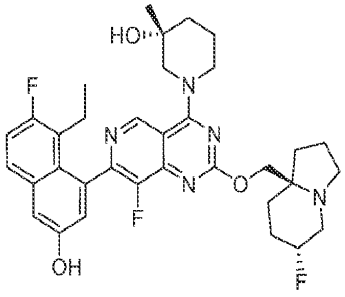

,

,

,

,

,

,

,

,

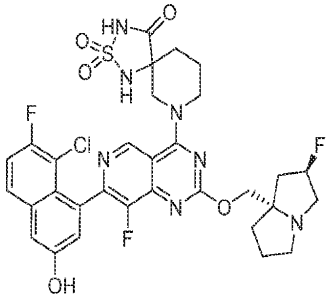
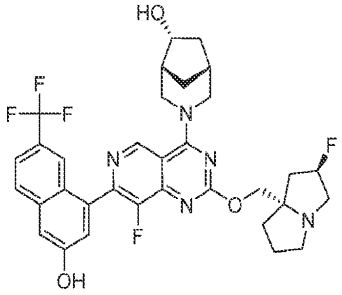
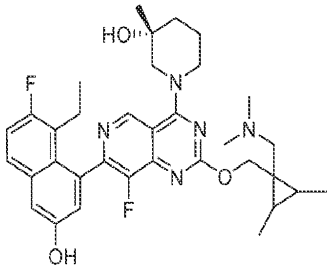
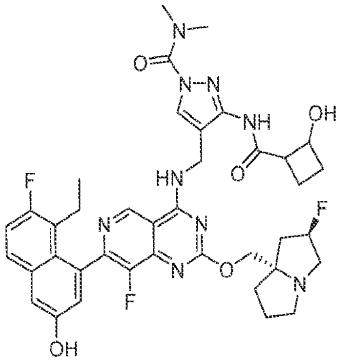
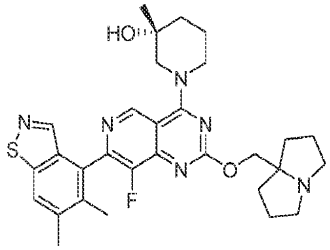
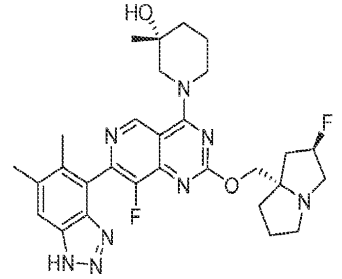
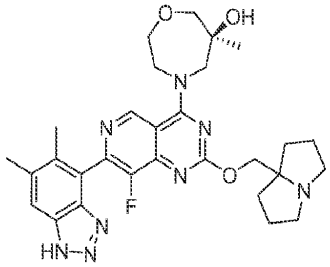
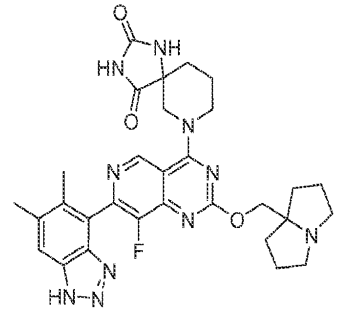

,

,

,

,

,

,

,

,

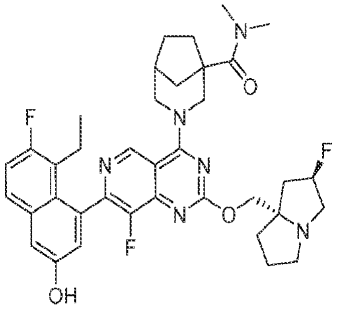
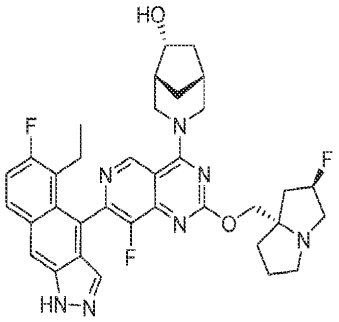
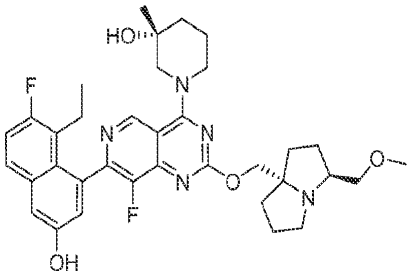
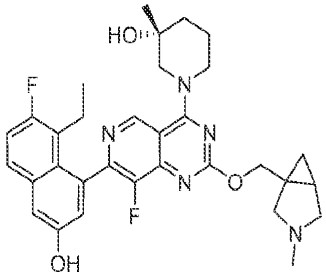
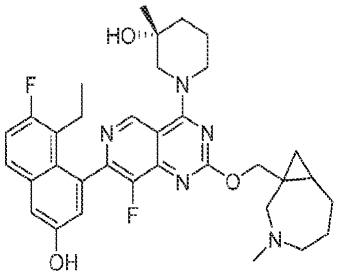
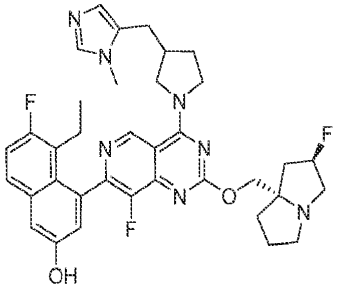
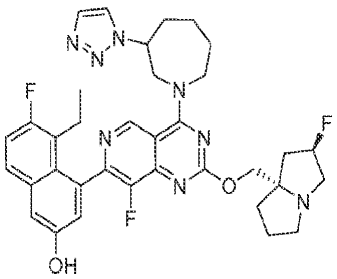
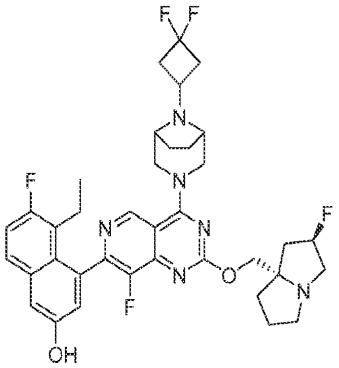

,

,

,

,

,

,

,

,

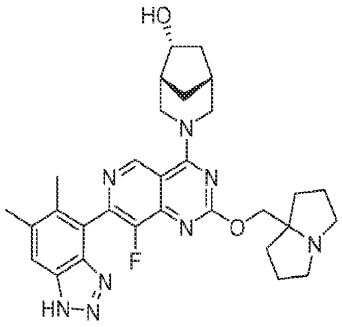
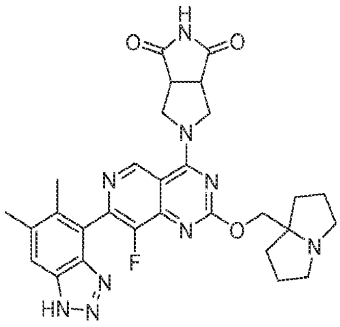
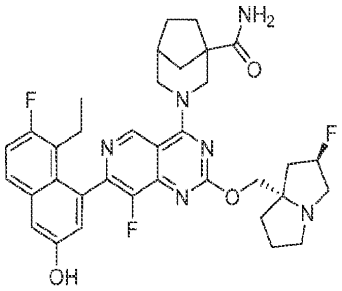
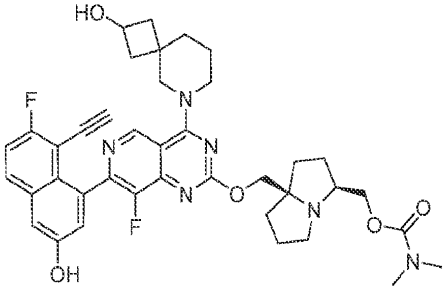
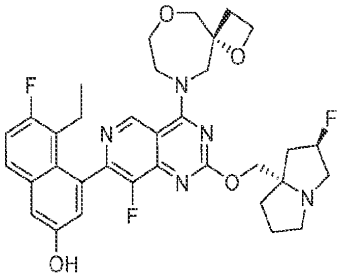
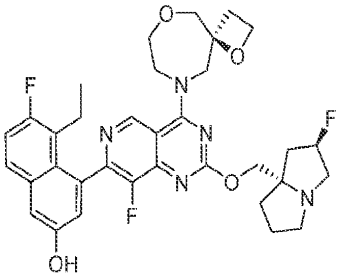
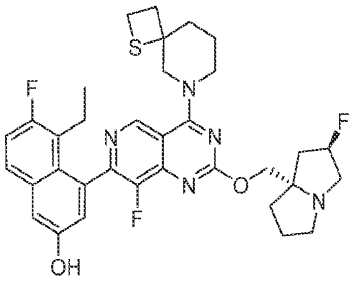
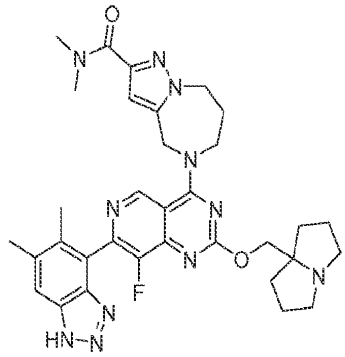

,

,

,

,

,

,

,

,

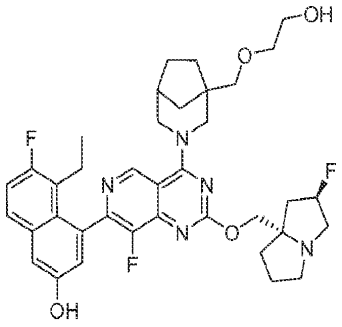
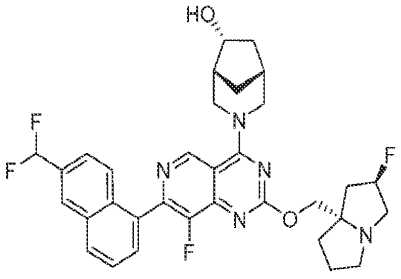
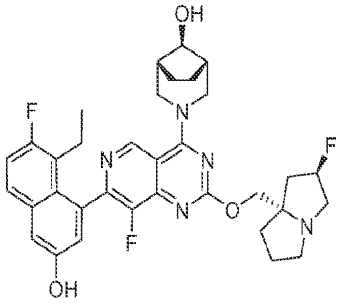
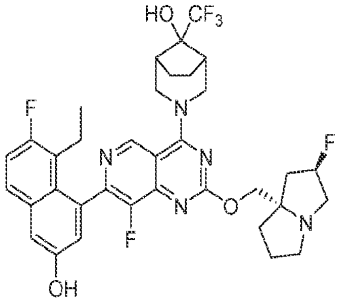
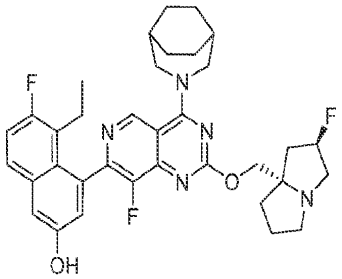
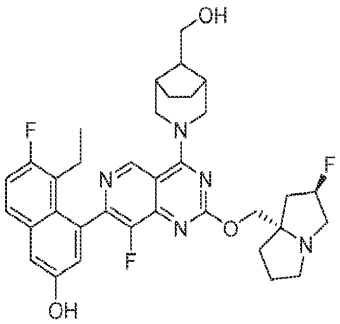
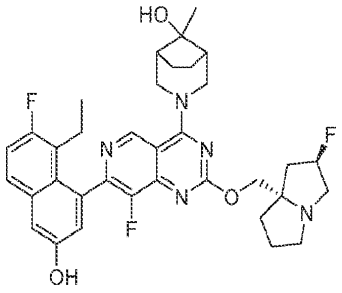
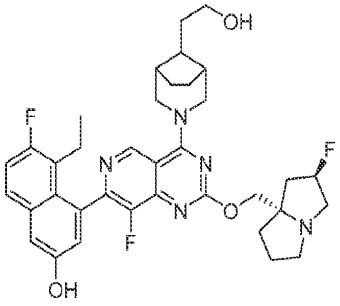

,

,

,

,

,

,

,

,

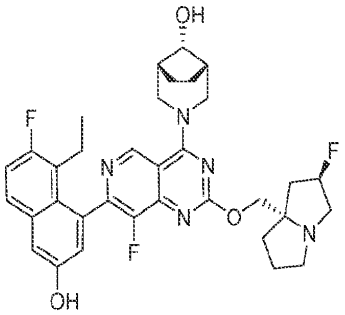
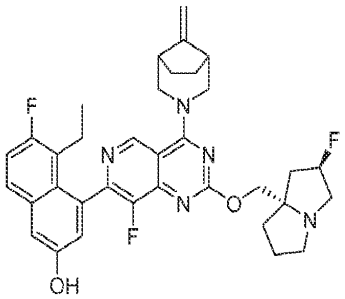
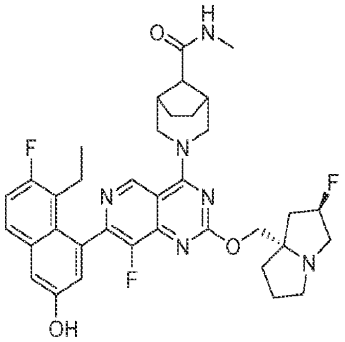
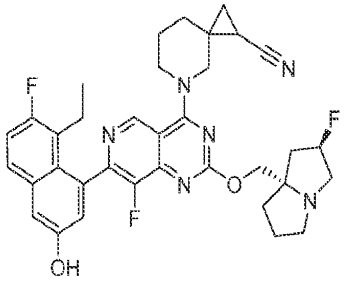
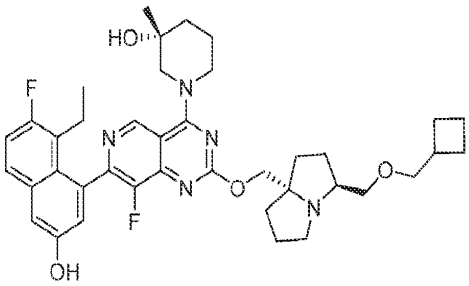
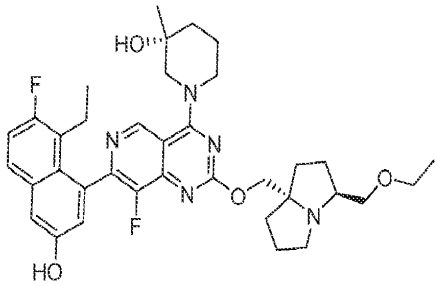
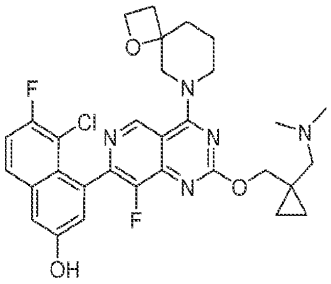
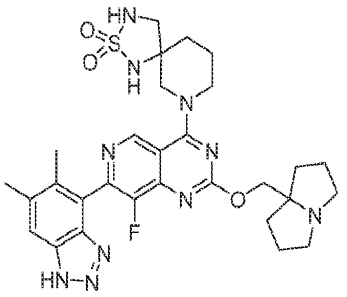

,

,

,

,

,

,

,

,

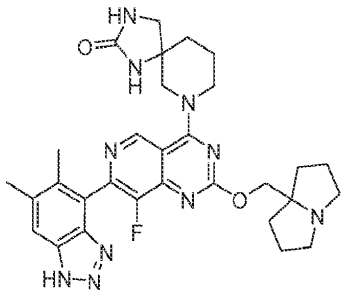

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

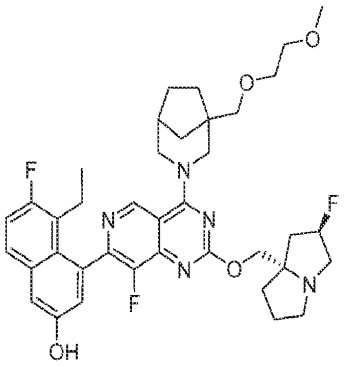

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

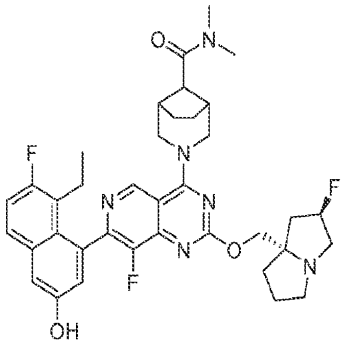

,

,

,

,

,

,

,

,



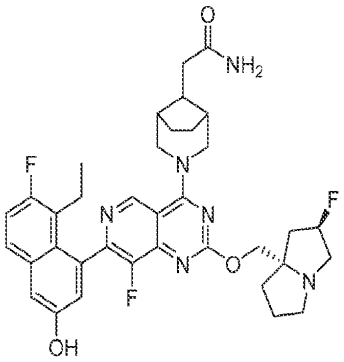
,



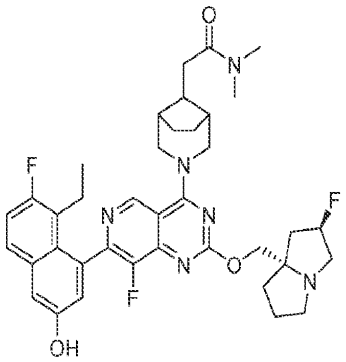
,



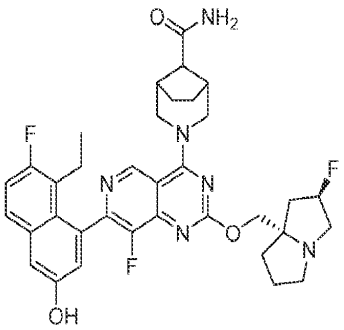
,



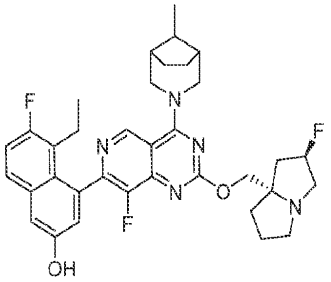
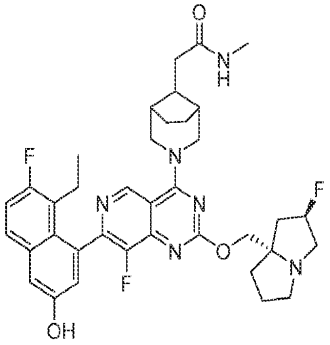
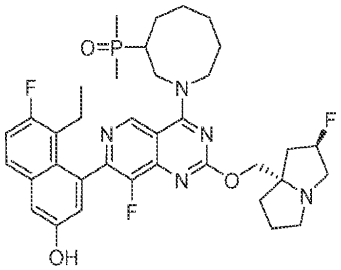
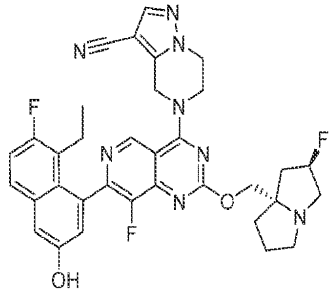
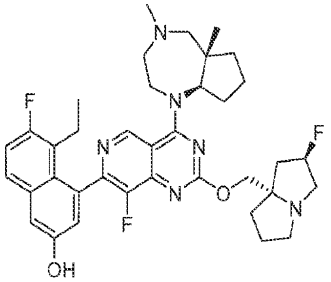
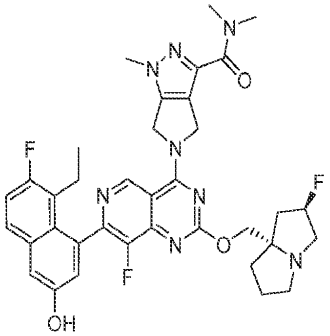
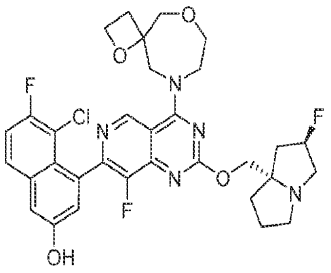
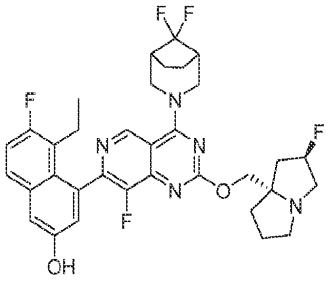
,

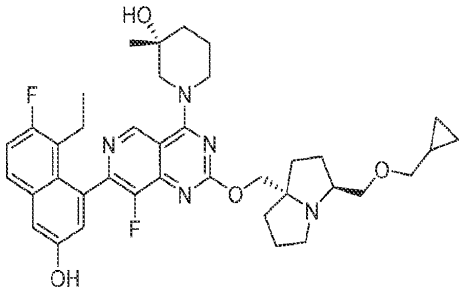
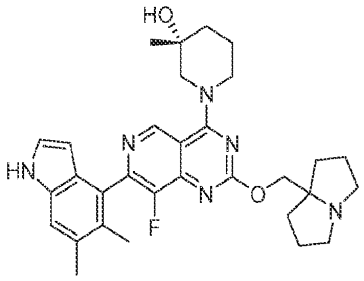
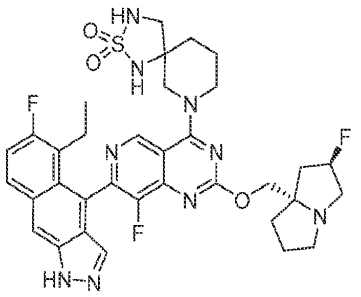
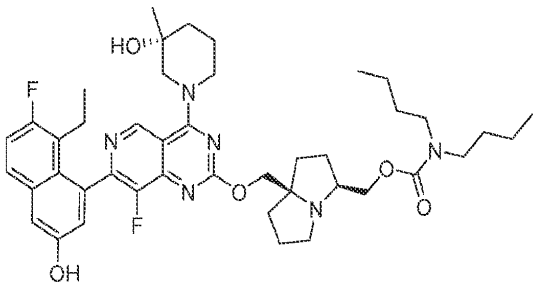
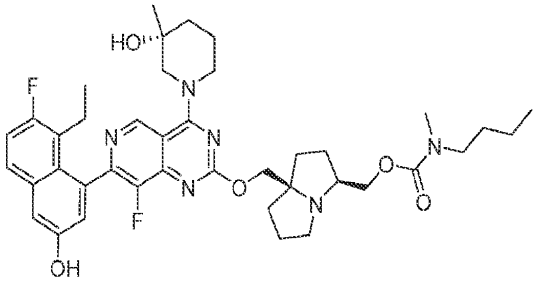
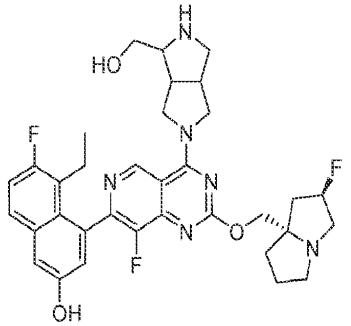
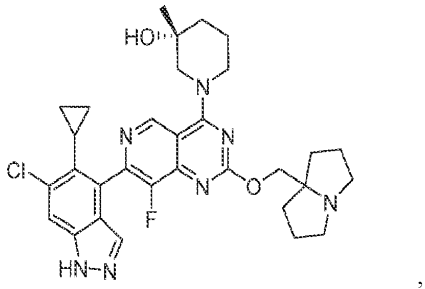
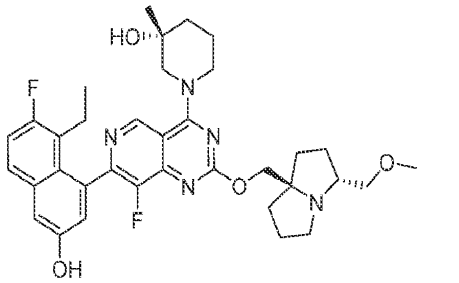


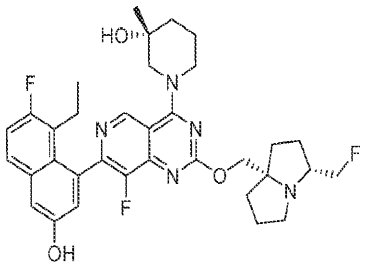
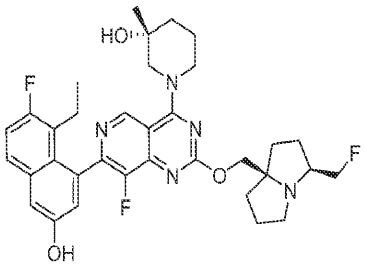
,

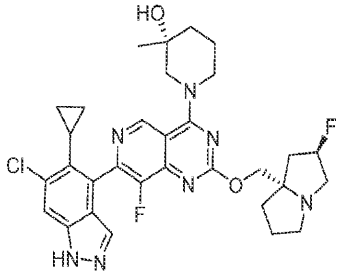
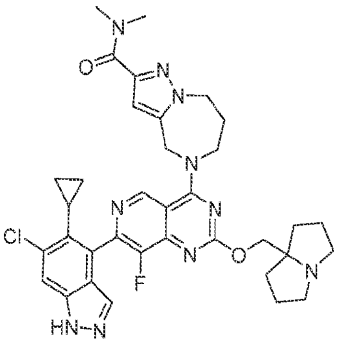


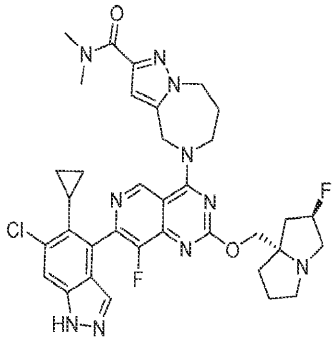
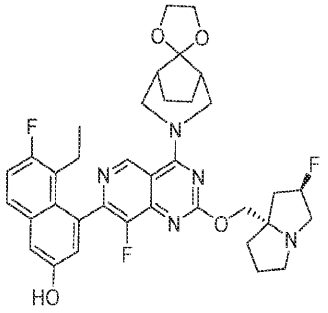
,

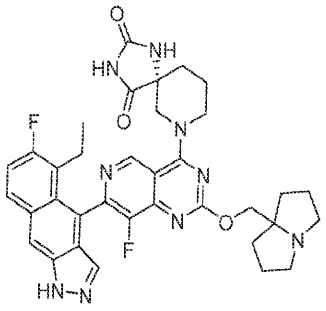
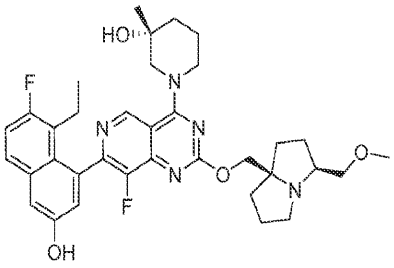

,

,

,

,

,

,

,

,

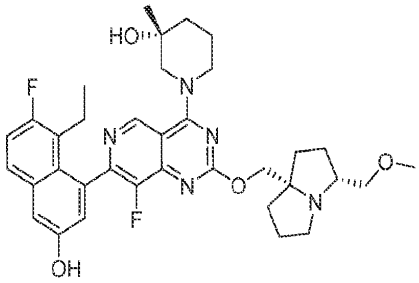
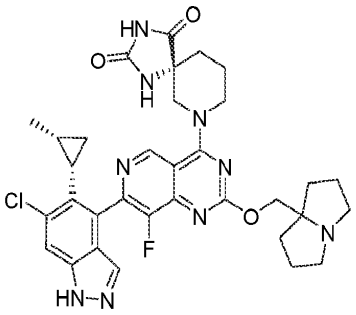
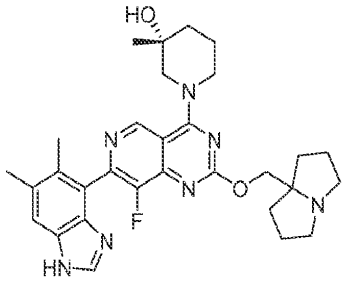
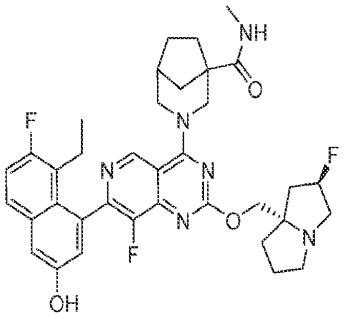
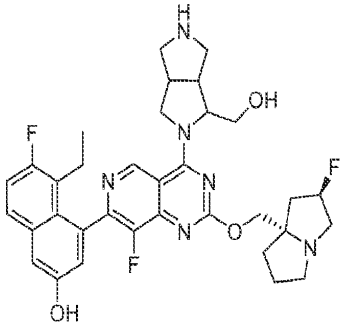
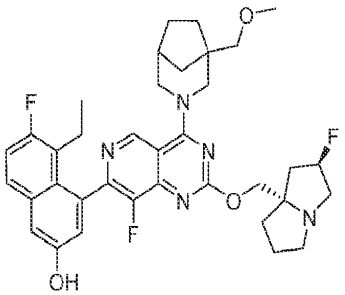
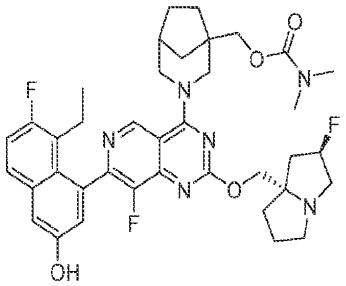
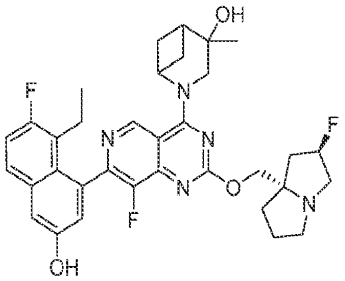

,

,

,

,

,

,

,

,

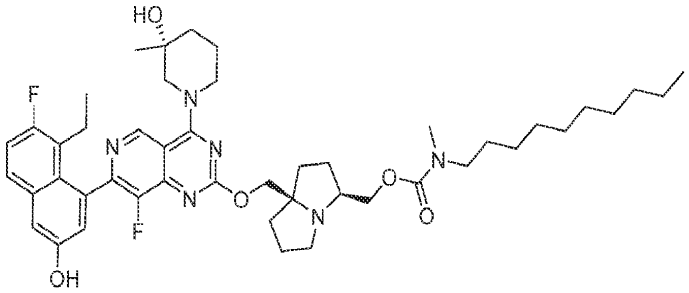

,

,


,

,

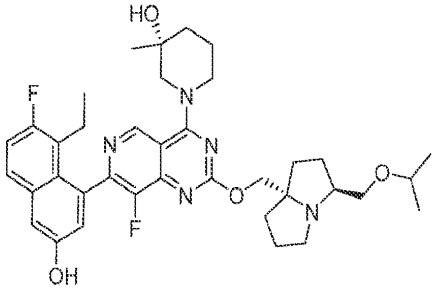

,

,


,

,

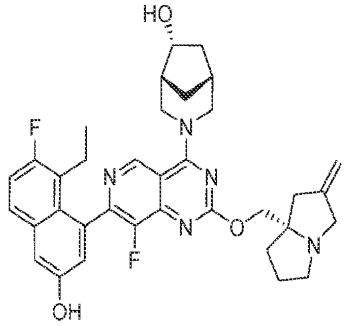

,

,

,

,

,

,

,

,



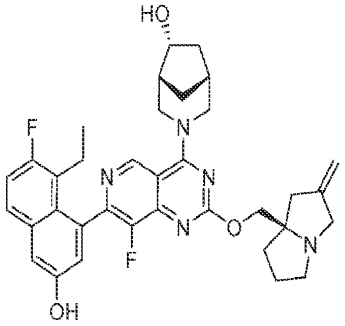
,



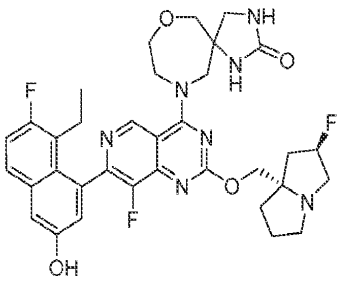
,



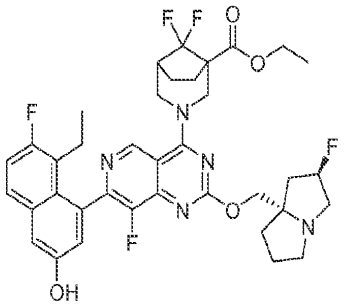
,



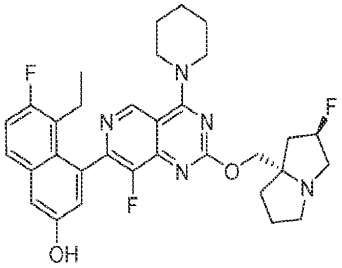
,



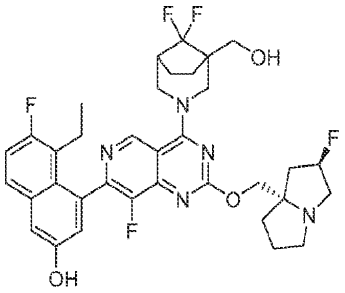
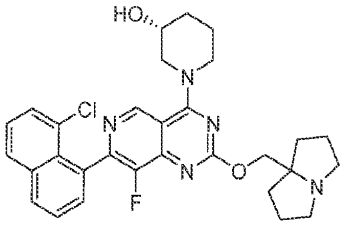
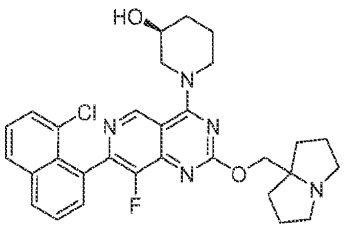
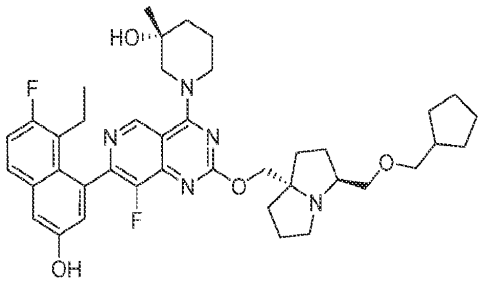
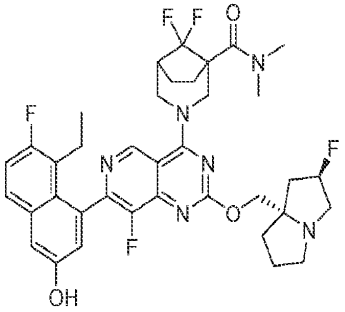
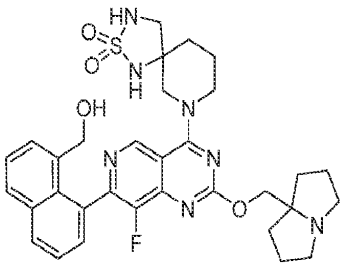
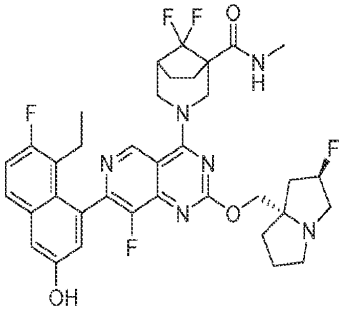
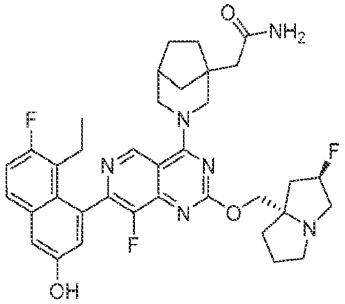
,

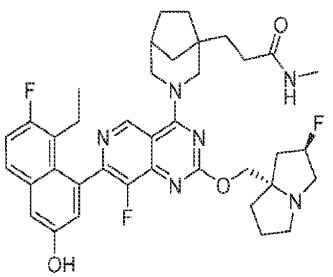
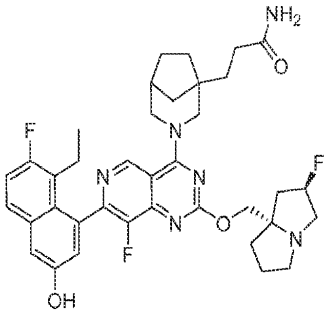
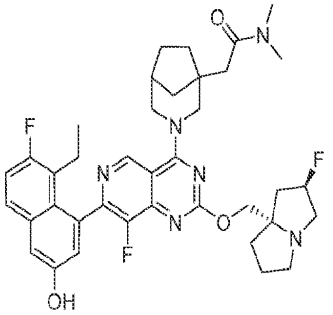
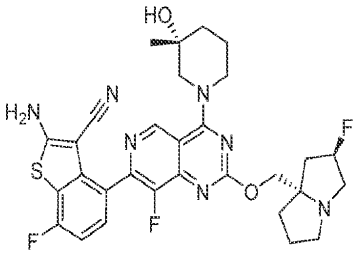
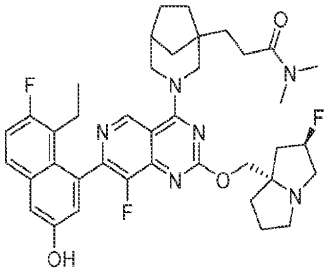
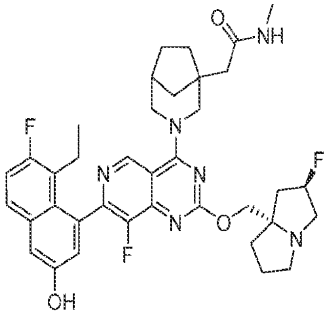
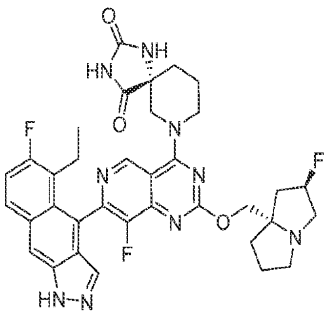
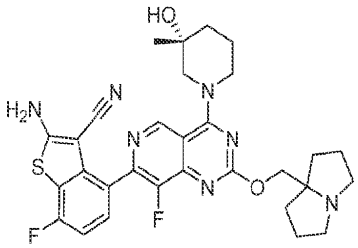


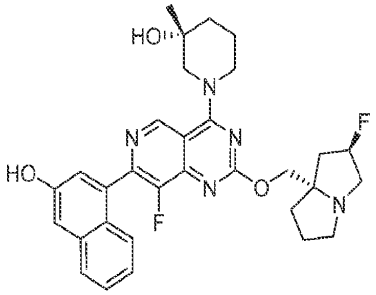
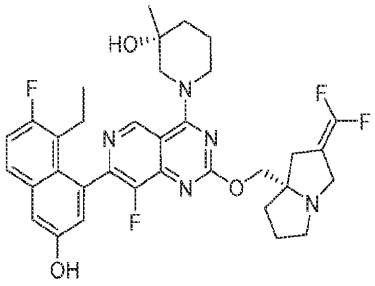
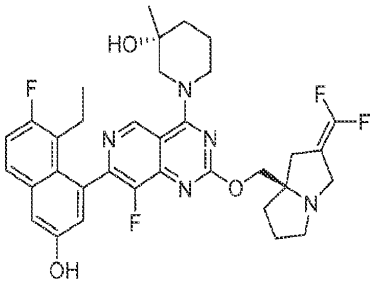
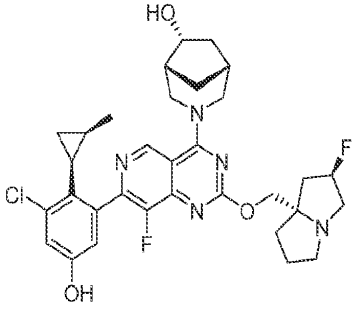
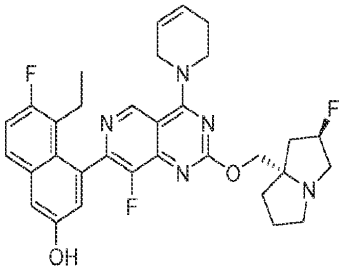
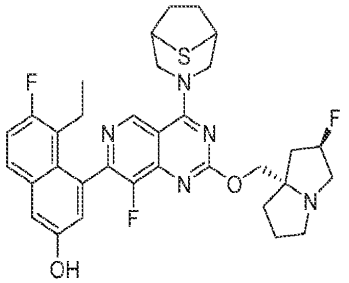
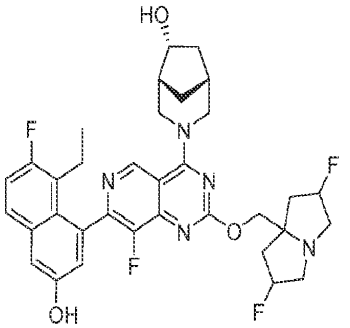
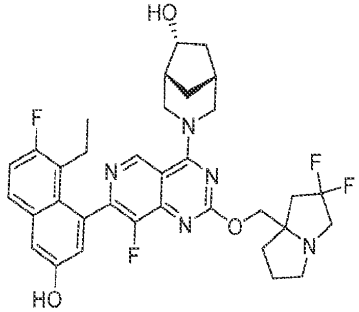
,

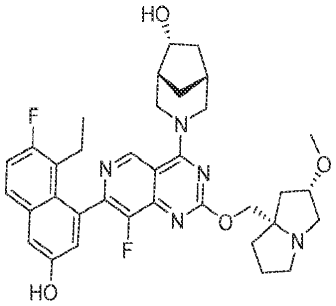
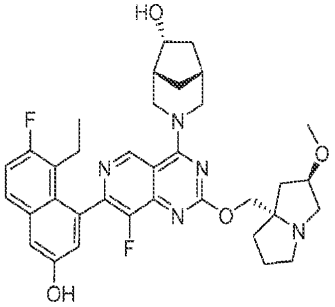
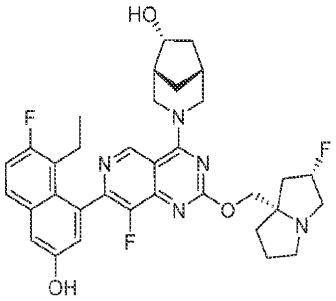
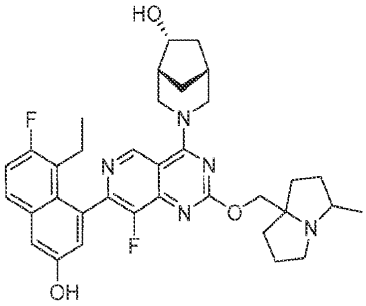
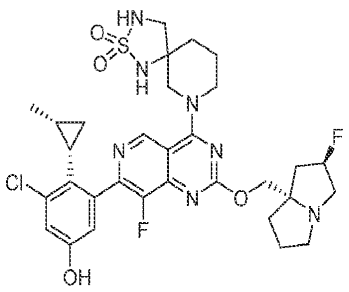
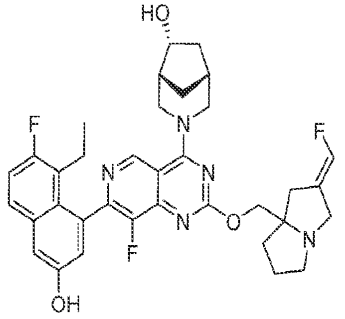
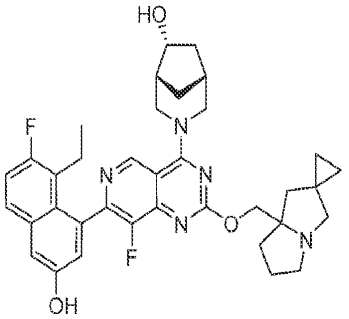
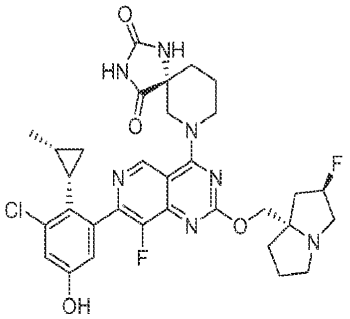


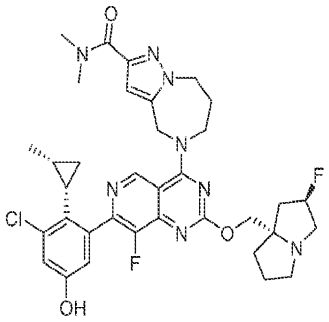
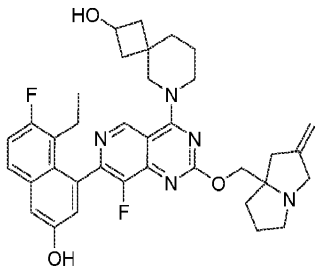
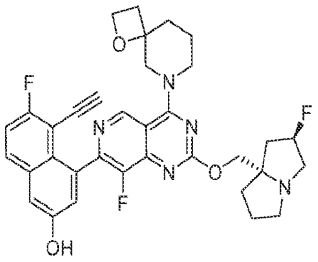
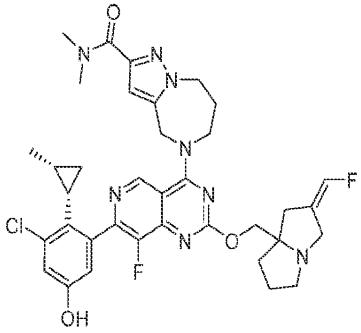
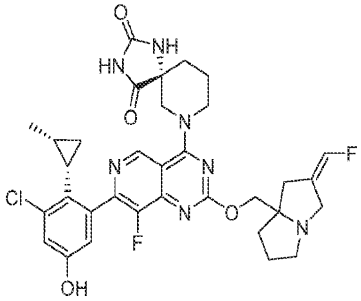
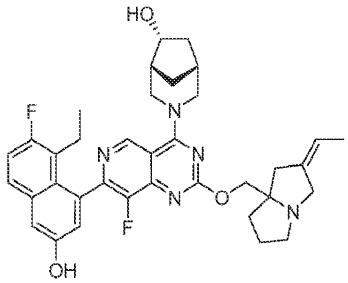
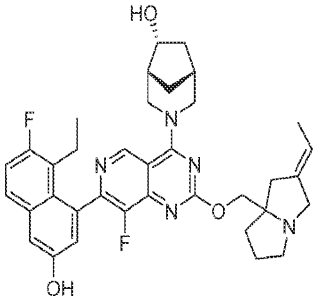
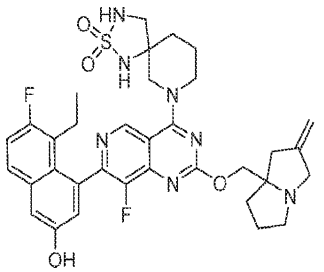
,

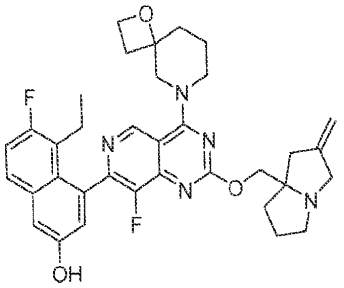
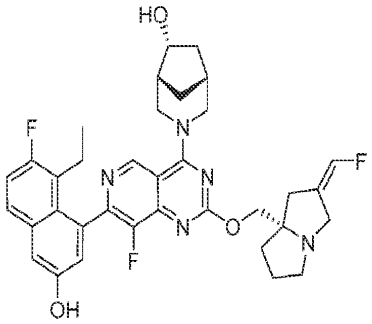
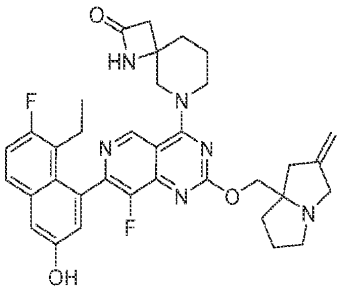
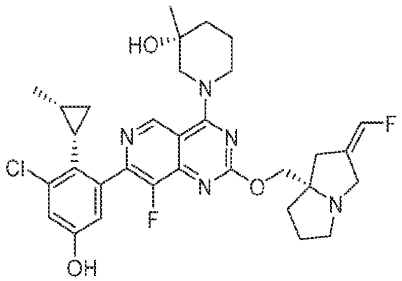
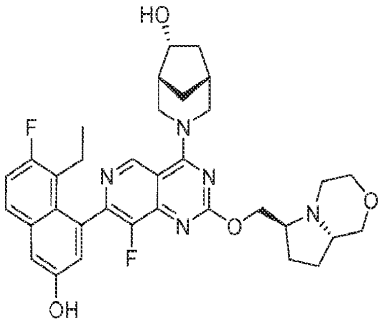
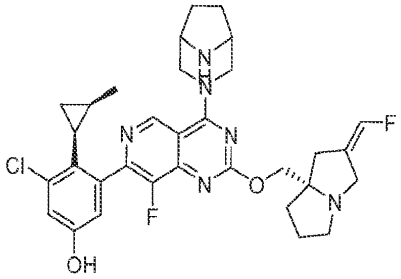
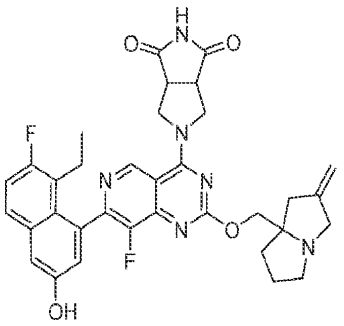

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,


및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 60

치료학적 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 61

세포에서 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 활성을 억제하는 방법으로서, KRas 활성의 억제가 요구되는 세포를 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제60항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제60항의 약제학적 조성물을 암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 화합물의 치료학적 유효량은 하루에 약 0.01 내지 100 mg/kg인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 화합물의 치료학적 유효량은 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg인, 방법.

청구항 65

제62항에 있어서, 암은 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종(편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장관: 식도(편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 융모상 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장(선암종, 윌름스 종양(신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 샘모양 종양, 지방종); 간: 간세포암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 뼈: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액양섬유종(chondromyxofibroma), 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종(meningiosarcoma), 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종(송과체종), 다형성 교모세포종, 희소돌기아교세포종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종(장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 난소고환종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종(배아형 횡문근육종), 난관(암종); 혈액학: 혈액(골수성 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비호지킨 림프종(악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 점, 이형성 모반, 지방종, 맥관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 암은 KRas G12A 관련 암인, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 암은 KRas G12C 관련 암인, 방법.

청구항 68

제65항에 있어서, 암은 KRas G12D 관련 암인, 방법.

청구항 69

제65항에 있어서, 암은 KRas G12R 관련 암인, 방법.

청구항 70

제65항에 있어서, 암은 KRas G12S 관련 암인, 방법.

청구항 71

제65항에 있어서, 암은 KRas G12V 관련 암인, 방법.

청구항 72

제65항에 있어서, 암은 KRas G13D 관련 암인, 방법.

청구항 73

제65항에 있어서, 암은 KRas Q61H 관련 암인, 방법.

청구항 74

제65항에 있어서, 암은 KRas G12A 관련 암인, 방법.

청구항 75

제65항에 있어서, 암은 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 중 적어도 하나와 관련된, 방법.

청구항 76

제65항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 결장직장암, 직장암 또는 췌장암인, 방법.

청구항 77

암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) 암이 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 돌연변이와 관련이 있는지 결정하는 단계; 및 (b) 치료학적 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제60항의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 투여하는 단계는 비경구, 복강내, 피내, 심장내, 심실내, 두개내, 뇌척수내, 활액내, 척수강내 투여, 근육내 주사, 유리체내 주사, 정맥내 주사, 동맥내 주사, 경구, 협측, 설하, 경피, 국소, 기관내, 직장내, 피하, 및 국소 투여로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 수행되는, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 투여 경로는 경구인, 방법.

청구항 80

제78항에 있어서, 투여는 정맥내 주사인, 방법.

청구항 81

제78항에 있어서, 투여 경로는 근육내 주사인, 방법.

청구항 82

제78항에 있어서, 투여 경로는 전달 장치를 이용하는, 방법.

청구항 83

제78항에 있어서, 투여는 병원 환경에서 수행되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 KRas의 다수의 돌연변이된 형태를 억제하는 화합물, 즉 범-KRas 억제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 범-KRas 화합물, 이 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이에 대한 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 커스틴 래트 육종 2 바이러스 종양유전자 동족체(Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog)("KRas")는 작은 GTPase이며 Ras 종양유전자 패밀리의 구성원이다. KRas는 비활성(GDP-결합) 상태와 활성(GTP-결합) 상태 사이를 순환하는 분자 스위치 역할을 하여 다수의 티로신 키나제로부터 수신된 업스트림 세포 신호를 다운스트림 이펙터로 전달하여 세포 증식을 포함하는 광범위한 프로세스를 조절한다(예를 들어, 문헌[Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmcol. 13:394-401] 참조).

[0003] 악성종양에서 활성화된 KRas의 역할은 30년 이상 전에 관찰되었다(예를 들어, 문헌[Santos et al., (1984) Science 223:661-664] 참조). KRas의 비정상적인 발현은 모든 암의 최대 20%를 차지하며, 종양원성 KRas 돌연변이는 GTP 결합을 안정화시키고 KRas의 항상 활성화(constitutive activation)를 초래한다. KRas 1차 아미노산 서열의 코돈 12, 13, 61 및 다른 위치에서의 KRas 돌연변이는 모든 췌장 선암종 환자의 88%, 모든 결장/직장 선암종 환자의 50%, 및 폐 선암종 환자의 32%에 존재한다(예를 들어, 문헌[Prior et all., (2020) Cancer Res 80:2969-74] 참조). 최근의 간행물은 또한 야생형 KRas 억제가 $KRas^{WT}$ 의존성 암을 치료하기 위한 실행 가능한 치료 전략일 수 있음을 시사하였다(예를 들어, 문헌[Bery et al., (2020) Nat. Commun. 11, 3233] 참조).

[0004] 악성종양에서 KRas의 역할이 잘 알려지고 다양한 종양 유형에서 KRas의 이러한 빈번한 돌연변이가 발견됨에 따라, KRas는 약제학적 산업에서 암 치료를 위한 고도로 매력적인 표적이 되었다. 암 치료를 위한 KRas의 억제제를 개발하기 위한 30년의 대규모 발견 노력에도 불구하고, 아직까지 규제 승인을 얻기에 충분한 안전성 및/또는 효능을 입증한 KRas 억제제는 없다(예를 들어, 문헌[McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801] 참조).

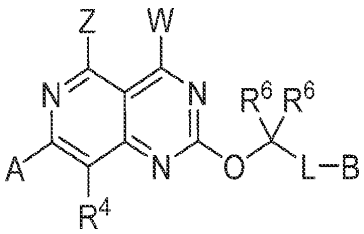
[0005] KRas 활성을 억제하는 화합물은 여전히 고도로 바람직하고 연구 중에 있으며, 이는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자와 같은 이펙터를 방해하는 것(예를 들어, 문헌[Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie201201358] 참조)뿐만 아니라 KRas G12C의 알로스테릭 포켓(allosteric pocket)의 공유결합 표적화에서의 최근의 진전(예를 들어, 문헌[Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551] 및 문헌[Fell et al., (2018) ACS Med. Chem. Lett. 9:1230-1234] 참조)을 포함한다. KRas의 억제제, 특히 KRas 돌연변이체 활성화 억제제를 개발하기 위한 지속적인 관심 및 노력이 남아 있는 것은 명백하다.

[0006] 따라서, KRas 매개 암을 치료하기에 충분한 효능을 나타내는 새로운 범-KRas 억제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 일 양태에서, KRas 활성을 억제하는 화합물이 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 표시된다:

[0008] [화학식 I]

[0009] 

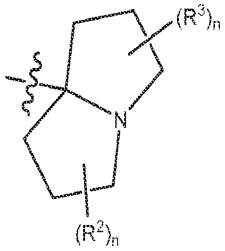
[0010] 상기 식에서,

[0011] W는

[0012]  또는 이고;

[0013] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^1로 선택적으로 치환되고;

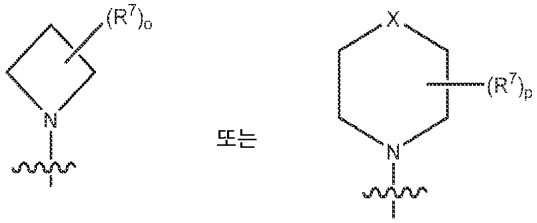
[0014] B는

[0015]  이고;

[0016] Y^1은 수소, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-하이드록시, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-알콕시, 할로겐, 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환된 L-C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-아릴, L-C(O)-NH_2, 및 1 내지 2개의 옥소(=O) 또는 옥소-함유 치환체로 치환되고 선택적으로 1 내지 2개의 R^8로 추가로 치환된 L-헤테로사이클이고;

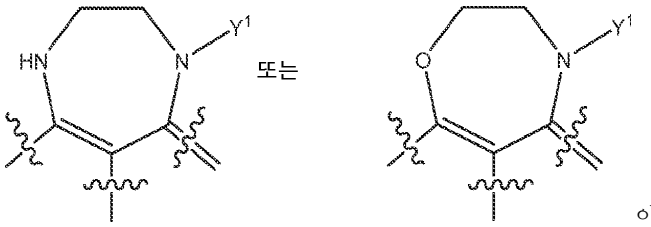
[0017] Y^2는 수소 또는 C1-C4 알킬이거나;

[0018] Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하거나:

[0019] 

[0020] (여기서 X는 결합, -S-, -O-, 융합 고리에 결합된 -N<, -CH_2-, -CH_2-N-, -CH_2-N-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2- 및 -S-CH_2-로부터 선택됨);

[0021] Y^2 및 Z가 연결되어 V를 형성하고, 여기서 V는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된

 이고;

[0022] Z는 수소이거나, Y^2와 연결되고;

[0023] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C1-C4 알킬, -S-C1-C3 알킬, C2-C4 알케닐, C2-C4 알키닐, C2-C4 하이드록시알키닐, C1-C3 시아노알킬, 트리아졸릴, C1-C3 할로알킬, -O-C1-C3 할로알킬, -S-C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시, 하이드록시C1-C3 알킬, -CH_2C(=O)N(R^5)$_2$, -C3-C4 알키닐(NR^5)$_2$, -N(R^5)$_2$, 듀테로C2-C4 알키닐, (C1-C3 알콕시)할로C1-C3 알킬-, 또는 C3-C6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C3-C6 사이클로알킬은 할로겐 또는 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0024] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(R^5)$_2$, -CO_2R^5, -CO_2N(R^5)$_2$, =CH_2, =CHR^{11} 또는 =C(R^{11})$_2$이고;

[0025] 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(R^5)$_2$, -CO_2R^5, -CO_2N(R^5)$_2$, =CH_2, =CHR^{11} 또는 =C(R^{11})$_2$이고;

[0026] V가 존재하지 않는 경우, R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이고;

[0027] 각각의 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C3 알킬이고;

[0028] 각각의 R^5는 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬이거나, 2개의 R^5는 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0029] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 하이드록시, C1-C4 하이드록시알킬 또는 헤테로아릴이거나,

[0030] 2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0031] 각각의 R^7은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, -L-NH_2, -NH(C1-C3 알킬), -N(C1-C3 알킬)$_2$, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)N(R^{10})$_2$, -NHC(O)H, -CN, 아릴, -$(CH_2)_{1-2}$S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -NH-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -O-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, S(O)$_2$$R^{10}$, 또는 C1-C3 알킬, -CN 및 C(O)NH_2로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 독립적으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고,

[0032] 동일한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬 및 -O-(C1-C3 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0033] 인접한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성하고,

[0034] 비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하고;

[0035] 각각의 R^8은 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, -N(R10)$_2$, -N(R10)C(O) R10, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)N(R10)$_2$, 헤테로아릴 또는 -CN이고;

[0036] 각각의 R^9는 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 알킬), -C(O)N(C1-C3 알킬)$_2$ 또는 -CN이고;

[0037] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C3 알킬이거나, 2개의 R^{10}은 연결되어 1 내지 2개의 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0038] 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로겐이고;

[0039] 각각의 L은 독립적으로 결합, -C1-C4 알킬-, -C1-C4 알킬-NH-, -NH-, -N(C1-C3 알킬)- 또는 사이클로프로필-CH_2-이고;

[0040] 각각의 n은 0 내지 3이고;

[0041] o는 1 내지 6이고;

[0042] p는 1 내지 8이다.

[0043] 본 발명의 또 다른 양태에서, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0044] 본 발명의 또 다른 양태에서, 세포에서 야생형 KRas 또는 하나 이상의 KRas 돌연변이, 예를 들어, KRas 돌연변이 G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H를 함유하는 세포의 활성을 억제하는 방법은, 세포

를 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 접촉은 시험관 내에서 이루어진다. 일 구현예에서, 접촉은 생체 내에서 이루어진다.

[0045] 또한, 본원에서는 시험관 내에서 또는 생체 내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 제공되며, 이 방법은 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0046] 또한, 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0047] 또한, 본원에서는 Kras 야생형, KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 질환 또는 장애를 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료학적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0048] 또한, 본원에서는 요법에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0049] 또한, 본원에서는 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0050] 또한, 본원에서는 KRas 야생형 또는 다수의 유형의 KRas 돌연변이, 예를 들어, KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이의 억제에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0051] 또한, 본원에서는 KRas 야생형 관련 질환 또는 장애 또는 KRas 돌연변이 G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0052] 또한, 본원에서는 암 치료용 약제의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0053] 또한, 본원에서는 야생형 형태의 KRas 또는 하기 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 형태의 KRas의 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다: G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H.

[0054] 또한, 본원에서는 KRas 야생형 관련 질환 또는 장애 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0055] 또한, 본원에서는 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 암이 KRas 야생형 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이(즉, KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 암)와 관련이 있는지 확인하는 단계; 및 (b) 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0056] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(본원의 실시예 5)과 같은 범-KRas 억제제를 포함하는, 본원에 기재된 범-KRas 억제제의 하나의 잠재적인 유용성은 KRas-G12C 억제제로 장기간 치료한 후 저항성이 발생하는 암을 치료하는 것이다. 따라서, 본 발명의 구현예는 저항성을 부여하는 돌연변이의 출현으로 인해 G12C 억제제를 이용한 치료의 효과가 없어지거나 효과가 감소한 후 암을 앓고 있는 환자를 실시예 5와 같은 본원에 기재된 범-KRas 억제제로 치료하는 것을 포함한다.

[0057] 아다그라십(MRTX849) 또는 소토라십(AMG510)과 같은 공유결합 KRas G12C 억제제로 KRas G12C 돌연변이 암을 치료하면 아다그라십에 저항성을 부여하는 추가 돌연변이가 통합될 수 있다. 이러한 돌연변이는 수많은 기전을 통해 저항성을 부여할 수 있다.

[0058] 코돈 12에서 돌연변이 시스테인을 또 다른 아미노산으로 변경하는 돌연변이는 현재의 억제제가 돌연변이 시스테

인 아미노산 측쇄와 공유 결합을 형성하기 때문에 현재의 공유 결합 KRas G12C 억제제를 비효과적으로 만들 것이다. 마찬가지로, KRas G12C-돌연변이 대립유전자 이외에 하나의 야생형 KRas 대립유전자를 갖는 환자에서, 야생형 코돈 12 글라이신에서 또 다른 코돈으로의 돌연변이는 신규한 돌연변이 단백질을 통해 이러한 종양에서 우회 신호전달을 가능하게 할 것이다. 야생형 유전자(글라이신 코돈)에서 단일 뉴클레오티드 치환으로 발생할 수 있는 코돈 12 돌연변이의 레퍼토리는 G12S, G12V, G12R, G12C와 같은 암에서 일반적으로 관찰되는 돌연변이를 포함한다. 시스테인 코돈 12의 단일 뉴클레오티드 염기 치환으로 발생할 수 있는 코돈 12 돌연변이의 레퍼토리는 G12S 및 G12R 이외에도 암에서 빈번하게 관찰되지 않는 돌연변이인 G12Y, G12F 및 G12W를 포함한다.

[0059] 2차 부위 돌연변이는 또한 KRas G12C 억제제 치료에 대한 저항성을 부여하는 KRas G12C 돌연변이 유전자의 또 다른 위치에서도 발생할 수 있다. 이러한 돌연변이는 상이한 기전을 통해 저항성을 부여할 수 있다. RAS 단백질은 일반적으로 활성, GTP 결합 상태와 비활성, GDP 결합 상태 사이를 순환하는 작은 GTPase이다. RAS 단백질은 업스트림 수용체 티로신 키나제에 의해 활성화되는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF; 예를 들어, SOS1)를 통해 GTP가 로딩되어, RAS 의존적 신호전달을 활성화하는 이펙터 단백질과의 후속 상호작용을 유발한다. RAS 단백질은 GTPase 활성화 단백질(GAP)에 의해 극적으로 향상되는 내인성 GTPase 활성을 통해 GTP를 GDP로 가수분해한다. RAS 단백질의 코돈 12 및 13에서의 돌연변이는 GAP-자극된 GTP 가수분해를 손상시키고, 이로 인해 RAS는 주로 GTP 결합된 활성 상태로 남게 된다. 현재 임상 개발 중인 공유결합 KRas G12C 억제제는 GDP 결합된 KRas G12C에만 결합한다. G12C 돌연변이와 동일한 대립유전자에서 발생하거나 발생하지 않을 수 있는 Q61 코돈 돌연변이와 같은 돌연변이는 KRas의 내인성 GTPase 활성을 감소시키고, KRas를 공유결합 억제에 취약하지 않은 GTP 로딩된 상태로 전환하여 KRas G12C 억제제 치료에 대한 저항성 기전을 나타낼 수 있다. R68, H95 및 Y96과 같은 공동 돌연변이는 KRas G12C 돌연변이와 함께 존재할 수 있고, 스위치 II 결합 포켓에 대한 KRas G12C 억제제의 결합 친화도를 감소시킬 수 있다.

[0060] 본원에 기재된 범-KRas 억제제는 흔한 코돈 12 돌연변이뿐만 아니라 흔하지 않은 코돈 12 돌연변이, 또는 KRas 단백질에 대한 KRas G12C 억제제의 결합을 감소시키는 KRas 단백질에서 발생하는 돌연변이에 대해 활성을 나타낼 수 있다.

[0061] 또한, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 프로세스가 제공된다.

[0062] 또한, 본원에서는 본원에 정의된 바와 같은 화합물을 제조하는 프로세스에 의해 수득된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 본 발명은 KRas 야생형 및/또는 KRas의 다수의 돌연변이된 형태, 예를 들어, KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이의 억제제에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 KRas 야생형 및/또는 KRas 돌연변이, 예컨대 G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H의 활성을 억제하는 화합물, 치료학적 유효량의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이에 대한 사용 방법에 관한 것이다.

[0064] 정의

[0065] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 참조로 포함된다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, "야생형 KRas"는 포유류 KRas 단백질의 비돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "야생형 KRas 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 야생형 KRas G12A의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "야생형 KRas 관련 질환 또는 장애"는 야생형 KRas와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. 야생형 KRas 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 야생형 KRas 관련 암이다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12A"는 아미노산 위치 12에서 글라이신의 알라닌으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12A 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한

다. 이러한 화합물은 KRas G12A의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G12A 관련 질환 또는 장애"는 KRas G12A 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12A 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G12A 관련 암이다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12C"는 아미노산 위치 12에서 글라이신의 시스테인으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12C 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas G12C의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G12C 관련 질환 또는 장애"는 KRas G12C 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12C 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G12CD 관련 암이다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12D"는 아미노산 위치 12에서 글라이신의 아스파르트산으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12D 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas G12D의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G12D 관련 질환 또는 장애"는 KRas G12D 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12D 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G12D 관련 암이다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12R"은 아미노산 위치 12에서 글라이신의 아르기닌으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12R 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas G12R의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G12R 관련 질환 또는 장애"는 KRas G12R 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12R 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G12R 관련 암이다.

[0071] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12S"는 아미노산 위치 12에서 글라이신의 세린으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12S 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas G12S의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G12S 관련 질환 또는 장애"는 KRas G12S 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12S 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G12S 관련 암이다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12V"는 아미노산 위치 12에서 글라이신의 발린으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G12V 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas G12V의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G12V 관련 질환 또는 장애"는 KRas G12V 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G12V 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G12V 관련 암이다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G13D"는 아미노산 위치 13에서 글라이신의 아스파르트산으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "KRas G13D 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas G13D의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas G13D 관련 질환 또는 장애"는 KRas G13D 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas G13D 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas G13D 관련 암이다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, "KRas Q61H"는 아미노산 위치 61에서 글루타민의 히스티딘으로의 아미노산 치환을 함유하는 포유류 KRas 단백질의 돌연변이 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열을 기반으로 한다. 본원에

사용된 바와 같이, "KRas Q61H 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 KRas Q61H의 효소 활성의 전부 또는 일부를 음으로 조절하거나 억제할 수 있다. 본원에 사용된 "KRas Q61H 관련 질환 또는 장애"는 KRas Q61H 돌연변이와 관련되거나 이에 의해 매개되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. KRas Q61H 관련 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas Q61H 관련 암이다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용되는 용어 "대상체", "개체", 또는 "환자"는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류, 및 인간과 같은 포유류를 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 및/또는 예방할 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하고/하거나 나타냈다. 일부 구현예에서, 대상체는 야생형 KRas 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이가 있는 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다(예를 들어, 규제 기관에서 승인한, 예를 들어, FDA에서 승인한 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에서, 대상체는 야생형 KRas 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관에서 승인한 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 대상체는 야생형 KRas 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관에서 승인한, 예를 들어, FDA에서 승인한 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 확인됨). 대상체는 종양이 야생형 KRas 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관에서 승인한, 예를 들어, FDA에서 승인한 키트 또는 검정을 사용하여 그와 같이 확인되는 경우). 일부 구현예에서, 대상체는 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 유전자 관련 암이 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에서, 대상체는 대상체가 야생형 KRas 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이를 갖는 종양이 있음을 나타내는 임상 기록을 갖고 있다(그리고 선택적으로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타낸다).

[0076] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 환자(예를 들어, 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 암이 있는 것으로 의심되는 환자, 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 암의 하나 이상의 증상이 있는 환자, 및/또는 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 관련 암이 발생할 위험이 증가된 환자)로부터의 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플 또는 생검 샘플(예를 들어, 파라핀 포매 생검 샘플))을 사용하여 환자가 야생형 KRas 또는 KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D 및/또는 Q61H 돌연변이를 갖는지를 결정하기 위해 사용되는 검정은, 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 형광 현미경, 분리 FISH 분석(break apart FISH analysis), 서던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS 분석, 노던 블롯팅, 및 PCR 기반 증폭(예를 들어, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함할 수 있다. 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 검정은 전형적으로, 예를 들어, 적어도 하나의 표지된 핵산 프로브 또는 적어도 하나의 표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 수행된다.

[0077] 용어 "규제 기관"은 해당 국가에서 약제학적 제제의 의학적 사용의 승인을 위한 국가 기관이다. 예를 들어, 규제 기관의 비제한적인 예는 미국 식품의약국(FDA)이다.

[0078] 용어 "아실"은 $-C(O)CH_3$을 지칭한다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "C1-C6 알킬", "C1-C4 알킬" 및 "C1-C3 알킬"은 각각 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는, 제한 없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 및 헥실을 포함한다.

[0080] 용어 "C1-C3 할로알킬" 및 "C1-C4 할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로겐에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 C1-C3 알킬 사슬 또는 C1-C4 알킬 사슬을 각각 지칭한다. 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 플루오로메틸을 포함한다.

[0081] "C1-C4 알킬렌" 기는 상기 정의된 바와 같은 C1-C4 알킬 기이며, 이는 2개의 다른 화학 기 사이에 위치하고 이들을 연결하는 역할을 한다. 예시적인 알킬렌 기는, 제한 없이, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 및 부틸렌을 포함한다.

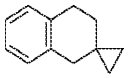
[0082] 용어 "C1-C3 알콕시" 및 "C1-C4 알콕시"는 -OC1-C3 알킬 및 -OC1-C4 알킬을 각각 지칭하며, 여기서, 알킬 부분

은 본원에서 상기 정의된 바와 같다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소, 예를 들어, 3 내지 8 개의 탄소, 및 추가 예로서 3 내지 6 개의 탄소를 갖는 포화 및 부분 불포화 사이클릭 탄화수소 기를 포함하며, 여기서, 사이클로알킬 기는 추가로 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 R^8 또는 R^9 기로 선택적으로 치환된다. 사이클로알킬 기의 예는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 가교된 사이클로알킬, 예컨대 바이사이클로[1.1.1]펜타닐을 포함한다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C1-C3 하이드록시알킬" 및 "C1-C4 하이드록시알킬"은 -C1-C3 알킬렌-OH 및 -C1-C4 알킬렌-OH를 각각 지칭한다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C2-C4 하이드록시알키닐"은 -C2-C4 알키닐렌-OH를 지칭한다.

[0086] "아릴" 기는 1 내지 3개의 방향족 고리를 포함하는 C_6-C_{14} 방향족 모이어티이고, 이는 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 R^8 또는 R^9 기로 선택적으로 치환된다. 일 구현예로서, 아릴 기는 C_6-C_{10} 아릴 기이다. 아릴 기의 예는, 제한 없이, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 및 디하이드로벤조푸라닐을 포함한다. "아릴"은 또한 상기 아릴 고리 시스템의 1개 또는 2개의 고리가 각각 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 상기 고리 시스템이 2개의 포화 고리를 포함하는 경우, 상기 포화 고리는 융합되거나 스피로사이클릭일 수 있다. 고리가 스피로사이클릭인, 2개의 포화 고리를 포함하는 아릴 고리 시스템의 예는 하기 고리 시스템을 포함한다: .

[0087] "araC1-C6 알킬" 또는 "아릴알킬" 기는 알킬 기에 공유적으로 연결된 아릴 기를 포함하며, 이 중 어느 것이든 독립적으로 선택적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 아르알킬 기의 예는, 제한 없이, 벤질, 페네틸, 및 나프틸메틸을 포함하여 (C_6-C_{10})아릴(C_1-C_6)알킬-이다. 치환된 araC1-C6 알킬의 예는 알킬 기가 하이드록시알킬로 치환된 것이다.

[0088] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭" 기는 3 내지 12개의 원자, 예를 들어, 4 내지 8개의 원자를 갖는 고리 구조이며, 여기서, 하나 이상의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 고리 N 원자는 N-O로 산화될 수 있고, 고리 S 원자는 SO 또는 SO_2로 산화될 수 있고, 고리 원자의 나머지는 탄소이다. 헤테로사이클릴은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교된 고리 시스템일 수 있다. 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 위치에서 고리 탄소 또는 고리 질소 상에 하나 이상의 R^8 또는 R^9 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, R^6은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 헤테로사이클릭 기는 또한 독립적으로 고리 질소 원자 상에서 알킬, 아르알킬, 알킬카르보닐로 선택적으로 치환되거나, 황 상에서 저급 알킬로 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클릭 기의 예는, 제한 없이, 에폭시, 아제티디닐, 아지리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 이미다조피리디닐, 티아졸리디닐, 디티아닐, 트리티아닐, 디옥솔라닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 피페리도닐, 4-피페리디노닐, 퀴누클리디닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 1,1 디옥사이드, 모르폴리닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 아자바이사이클로헥사닐, 아자바이사이클로헵타닐, 아자바이사이클로옥타닐, 아자바이사이클로노나닐(예를 들어, 옥타하이드로인돌리지닐), 아자스피로헵타닐, 디하이드로-1H,3H,5H-옥사졸로[3,4-c]옥사졸릴, 테트라하이드로-1'H,3'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진], 헥사하이드로-1H-피롤리지닐, 헥사하이드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사지닐, 옥타하이드로인돌리지닐, 옥사아자스피로노나닐, 옥사아자스피로옥타닐, 디아자스피로노나닐, 옥사아자바이사이클로헵타닐, 헥사하이드로피롤리지닐 4(1H)-옥사이드, 테트라하이드로-2H-티오피라닐 1-옥사이드 및 테트라하이드로-2H-티오피라닐 1,1-디옥사이드를 포함한다. 특히, 인접한 환상 O 및/또는 S 원자를 갖는 화합물은 이 용어의 범주로부터 제외된다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9, 또는 10개의 고리 원자; 사이클릭 배열에서 공유되는 6, 10, 또는 14개의 π 전자; 탄소 원자 이외에, 고리당 1 내지 3개의 헤테로원자, 또는 적어도 하나의 고리에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아

졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 탄소 원자 이외에, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 고리당 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 하나의 고리 시스템은 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물의 "유효량"은 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 중 하나 이상의 활성을 음으로 조절하거나 억제하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단회 투여량으로 투여될 수 있거나, 효과적이도록 용법에 따라 투여될 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물의 "치료학적 유효량"은 증상을 호전시키거나 일부 방식으로 감소시키거나, 질병의 진행을 멈추거나 역전시키거나, 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 중 하나 이상의 활성을 음으로 조절하거나 억제하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단회 투여량으로 투여될 수 있거나, 효과적이도록 용법에 따라 투여될 수 있다.

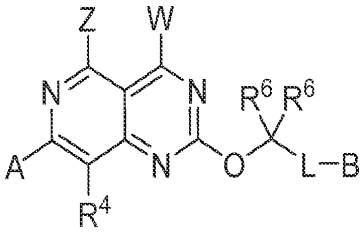
[0092] 본원에 사용된 바와 같이, 치료는 질병, 장애 또는 질환의 증상 또는 병리가 호전되거나 달리 유익하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본원의 조성물의 임의의 약제학적 용도를 포함한다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 약제학적 조성물을 투여하여 특정 장애의 증상을 호전시키는 것은 영구적이든지 일시적이든지, 지속적이든지 순간적이든지, 조성물의 투여에 기인하거나 이와 관련될 수 있는 임의의 완화를 지칭한다.

[0094] 화합물

[0095] 본 발명의 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[0096] [화학식 I]

[0097] 

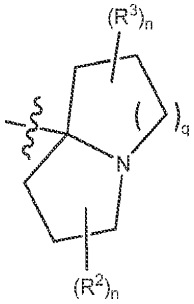
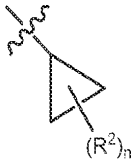
[0098] 상기 식에서,

[0099] W는

[0100]  이고;

[0101] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^1로 선택적으로 치환되고;

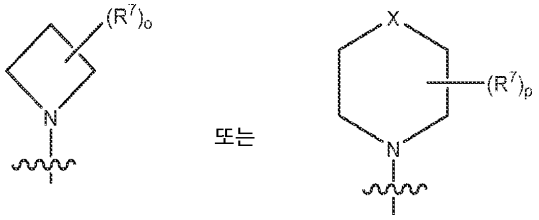
[0102] B는

[0103]  또는  이고;

[0104] Y^1은 수소, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-하이드록시, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-알콕시, 할로겐, 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환된 L-C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-아릴, L-C(O)-NH_2, 및 1 내지 2개의 옥소(=O) 또는 옥소-함유 치환체로 치환되고 선택적으로 1 내지 2개의 R^8로 추가로 치환된 L-헤테로사이클이고;

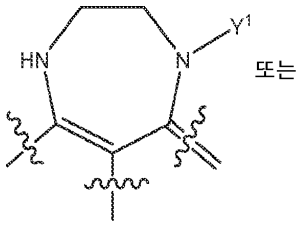
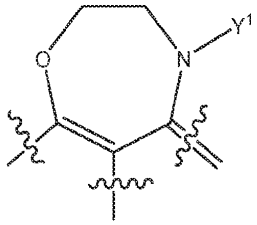
[0105] Y^2는 수소 또는 C1-C4 알킬이거나;

[0106] Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하거나:

[0107] 

[0108] (여기서 X는 결합, -S-, -O-, 융합 고리에 결합된 -N<, $-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-N-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ 및 $-S-CH_2-$로부터 선택됨);

[0109] Y^2 및 Z가 연결되어 V를 형성하고, 여기서 V는

[0110]  또는  1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 이고;

[0111] Z는 수소이거나, Y^2와 연결되고;

[0112] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C1-C4 알킬, -S-C1-C3 알킬, C2-C4 알케닐, C2-C4 알키닐, C2-C4 하이드록시알키닐, C1-C3 시아노알킬, 트리아졸릴, C1-C3 할로알킬, -O-C1-C3 할로알킬, -S-C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시, 하이드록시C1-C3 알킬, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 알키닐$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, 듀테로C2-C4 알키닐, (C1-C3 알콕시)할로C1-C3 알킬-, 또는 C3-C6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C3-C6 사이클로알킬은 할로겐 또는 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0113] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, -C1-C3-$N(R^5)_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성

하고;

[0114] 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, -C1-C3-$N(R^5)_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

[0115] V가 존재하지 않는 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이고;

[0116] 각각의 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C3 알킬이고;

[0117] 각각의 R^5는 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬이거나, 2개의 R^5는 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0118] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 하이드록시, C1-C4 하이드록시알킬 또는 헤테로아릴이거나,

[0119] 2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0120] 각각의 R^7은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C2 알케닐, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, -L-NH_2, -NH(C1-C3 알킬), -N(C1-C3 알킬)$_2$, 옥소(=O), L-O-(C1-C3 알킬), L-O-(C1-C3 알킬)-OR^5, -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), L-C(O)N$(R^{10})_2$, -NHC(O)H, -CN, 아릴, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$, -NH-$S(O)_2N(R^{10})_2$, -O-$S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2R^{10}$, -P(O)$(R^5)_2$, 또는 C1-C3 알킬, -CN 및 $C(O)NH_2$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 독립적으로 치환된 L-헤테로아릴 또는 L-헤테로사이클이고,

[0121] 동일한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬, 시아노 및 -O-(C1-C3 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0122] 인접한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성하고,

[0123] 비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하고;

[0124] 각각의 R^8은 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, -N$(R^{10})_2$, -N(R^{10})C(O)R^{10}, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)N$(R^{10})_2$, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)N(R10)$_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 -CN이고;

[0125] 각각의 R^9는 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 알킬), -C(O)N(C1-C3 알킬)$_2$ 또는 -CN이고;

[0126] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C3 알킬, 할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 C3-C4 사이클로알킬이거나, 2개의 R^{10}은 연결되어 1 내지 2개의 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0127] 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고;

[0128] 각각의 L은 독립적으로 결합, -O-, -C1-C4 알킬-, -C1-C4 알킬-NH-, -NH-, -N(C1-C3 알킬)- 또는 사이클로프로필-CH_2-이고;

[0129] 각각의 n은 0 내지 3이고;

[0130] o는 1 내지 6이고;

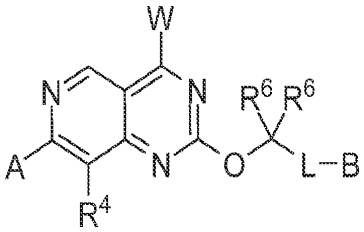
[0131] p는 1 내지 8이고;

[0132] q는 1 내지 2이다.

[0133] 바람직한 구현예에서, R^{11}은 불소이다.

[0134] 본 발명의 구현예는 또한 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

[0135] [화학식 IA]

[0136] 

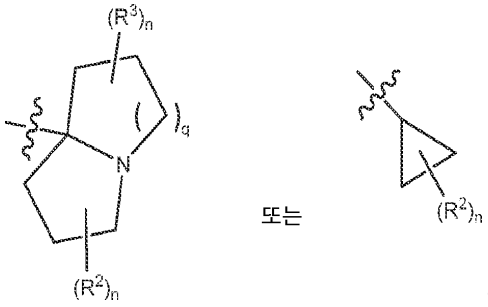
[0137] 상기 식에서,

[0138] W는

[0139]  이고;

[0140] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^1로 선택적으로 치환되고;

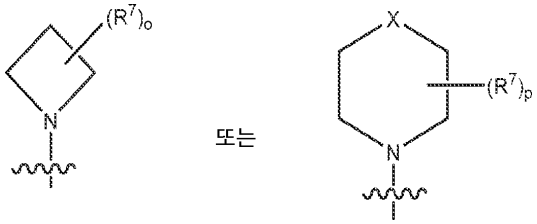
[0141] B는

[0142]  이고;

[0143] Y^1은 수소, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-하이드록시, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-알콕시, 할로겐, 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환된 L-C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 L-아릴, L-C(O)-NH_2, 및 1 내지 2개의 옥소(=O) 또는 옥소-함유 치환체로 치환되고 선택적으로 1 내지 2개의 R^8로 추가로 치환된 L-헤테로사이클이고;

[0144] Y^2는 수소 또는 C1-C4 알킬이거나;

[0145] Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하고:



[0146]

[0147] (여기서 X는 결합, -S-, -O-, 융합 고리에 결합된 -N<, $-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-N-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ 및 $-S-CH_2-$로부터 선택됨);

[0148] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C1-C4 알킬, -S-C1-C3 알킬, C2-C4 알케닐, C2-C4 알키닐, C2-C4 하이드록시알키닐, C1-C3 시아노알킬, 트리아졸릴, C1-C3 할로알킬, -O-C1-C3 할로알킬, -S-C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시, 하이드록시C1-C3 알킬, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 알키닐$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, 듀테로C2-C4 알키닐, (C1-C3 알콕시)할로C1-C3 알킬-, 또는 C3-C6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C3-C6 사이클로알킬은 할로겐 또는 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0149] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, $-C1-C3-N(R^5)_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

[0150] 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, 시아노, C1-C3 알킬, C1-C3 시아노알킬, C1-C3 하이드록시알킬, $-C1-C3-N(R^5)_2$, -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-O-(C1-C3 알킬)-C3-C4 사이클로알킬, HC(=O)-, -L-OC(O)N(C1-C10 알킬)$_2$, $-CO_2R^5$, $-CO_2N(R^5)_2$, $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이거나, 2개의 R^2는 연결되어 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성하고;

[0151] 각각의 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C3 알킬이고;

[0152] 각각의 R^5는 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬이거나, 2개의 R^5는 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0153] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 하이드록시, C1-C4 하이드록시알킬 또는 헤테로아릴이거나,

[0154] 2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0155] 각각의 R^7은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C2 알케닐, 하이드록시, 할로겐, C1-C3 할로알킬, $-L-NH_2$, -NH(C1-C3 알킬), $-N(C1-C3\ 알킬)_2$, 옥소(=O), L-O-(C1-C3 알킬), L-O-(C1-C3 알킬)-OR^5, -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), L-C(O)N$(R^{10})_2$, -NHC(O)H, -CN, 아릴, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$, $-NH-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-O-S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2R^{10}$, $-P(O)(R^5)_2$, 또는 C1-C3 알킬, -CN 및 $C(O)NH_2$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 독립적으로 치환된 L-헤테로아릴 또는 L-헤테로사이클이고,

[0156] 동일한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사

이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬, 시아노 및 -O-(C1-C3 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0157] 인접한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성하고,

[0158] 비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하고;

[0159] 각각의 R^8은 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, $-C(O)N(R^{10})_2$, -C(O)O(C1-C3 알킬), $-C(O)N(R10)_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 -CN이고;

[0160] 각각의 R^9는 독립적으로 C1-C3 알킬, 하이드록시, 할로겐, 옥소(=O), -O-(C1-C3 알킬), -(C1-C3 알킬)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 알킬), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 알킬), $-C(O)N(C1-C3\ 알킬)_2$ 또는 -CN이고;

[0161] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C3 알킬, 할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 C3-C4 사이클로알킬이거나, 2개의 R^{10}은 연결되어 1 내지 2개의 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0162] 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고;

[0163] 각각의 L은 독립적으로 결합, -O-, -C1-C4 알킬-, -C1-C4 알킬-NH-, -NH-, -N(C1-C3 알킬)- 또는 사이클로프로필-CH_2-이고;

[0164] 각각의 n은 0 내지 3이고;

[0165] o는 1 내지 6이고;

[0166] p는 1 내지 8이고;

[0167] q는 1 내지 2이다.

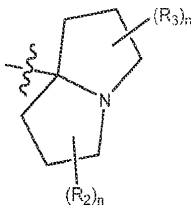
[0168] 구현예는 또한 각각의 R^1이 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알콕시 및 C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택되는 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0169] 구현예는 또한 각각의 R^2가, 존재하는 경우, 수소 및 할로겐으로부터 선택되고, 각각의 R^3이, 존재하는 경우, 수소 및 할로겐으로부터 선택되는 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0170] 구현예는 또한 각각의 R^7이 수소, C1-C4 알킬, 하이드록시, C1-C3 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 비인접 원자 상의 2개의 R^7이 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성하는 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

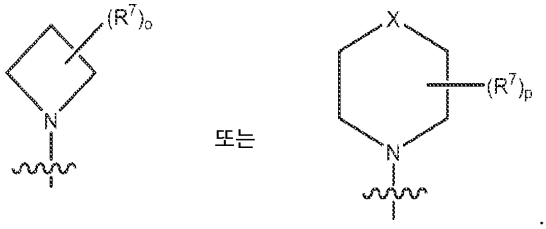
[0171] 구현예는 또한 각각의 R^6이 독립적으로 수소 또는 하이드록시인 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0172] 구현예는 또한 B가 다음과 같은 이러한 화합물 또는 염을 포함한다:

[0173] 

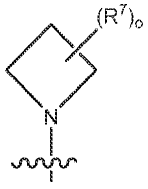
.

[0174] 구현예는 또한 Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하는 이러한 화합물 또는 염을 포함한다:



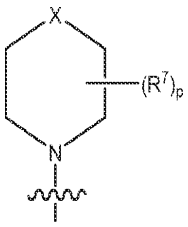
[0175] .

[0176] 구현예는 또한 Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하는 이러한 화합물 또는 염을 포함한다:



[0177] .

[0178] 구현예는 또한 Y^1 및 Y^2가 연결되어 다음을 형성하는 이러한 화합물 또는 염을 포함한다:



[0179] .

[0180] 구현예는 또한 A가 나프틸인 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0181] 구현예는 또한 A가 인다졸릴인 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0182] 구현예는 또한 A가 페닐인 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0183] 구현예는 또한 A가 피리딜인 이러한 화합물 또는 염을 포함한다.

[0184] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^1은 C1-C4 알킬이다.

[0185] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^1은 할로겐, 바람직하게는 불소 또는 염소이다.

[0186] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^1은 하이드록시이다.

[0187] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^2는 C1-C4 알킬이다.

[0188] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^2는 할로겐, 바람직하게는 불소 또는 염소이다.

[0189] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^2는 하이드록시이다.

[0190] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^2는 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이다.

[0191] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^3은 C1-C4 알킬이다.

[0192] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^3은 할로겐, 바람직하게는 불소 또는 염소이다.

[0193] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^3은 하이드록시이다.

[0194] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^3은 $=CH_2$, $=CHR^{11}$ 또는 $=C(R^{11})_2$이다.

[0195] 본 발명의 특정 구현예에서, R^4는 할로겐, 바람직하게는 불소이다.

[0196] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^5는 C1-C4 알킬이다.

[0197] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^5는 수소이다.

[0198] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^6은 C1-C4 알킬이다.

[0199] 본 발명의 특정 구현예에서, 2개의 R^6은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성한다.

[0200] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^6은 수소이다.

[0201] 본 발명의 특정 구현예에서, 두 R^6 모두는 C1-C4 알킬이다.

[0202] 본 발명의 특정 구현예에서, 두 R^6 모두는 수소이다.

[0203] 특정 구현예에서, Y^1은 L-C3-C6 사이클로알킬, L-헤테로아릴, L-아릴, 또는 L-헤테로사이클이다. 이러한 특정 구현예에서, L은 결합이다. 이러한 특정 구현예에서, L은 C1-C4 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, L은 NH 또는 N(C1-C3) 알킬이다.

[0204] 특정 구현예에서, Y^1은 L-헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 티에탄 디옥사이드, 이소-티아졸리딘 디옥사이드, 이미다조피라진, 피리딘 또는 피리미딘이다.

[0205] 특정 구현예에서, Y^1은 L-C3-C6 사이클로알킬이고, 여기서 사이클로알킬은 바람직하게는 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 또는 사이클로헵탄이다.

[0206] 특정 구현예에서, Y^1은 L-헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 바람직하게는 피롤리디논이다.

[0207] 본 발명의 특정 구현예에서, Y^2는 수소이다.

[0208] 본 발명의 특정 구현예에서, Y^2는 C1-C4 알킬이다.

[0209] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^8은 C1-C4 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

[0210] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^8은 하이드록시 또는 C1-C3 알킬-하이드록시이다.

[0211] 본 발명의 특정 구현예에서, 하나 또는 2개의 R^8은 옥소(=O)이다.

[0212] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^8은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0213] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^8은 C(O)OH이다.

[0214] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^8은 $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 알킬) 또는 $-C(O)N(C1-C3\ 알킬)_2$이다.

[0215] 본 발명의 특정 구현예에서, R^8은 $-NH_2$, -NH(C1-C3 알킬); $-N(C1-C3\ 알킬)_2$이다.

[0216] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^9는 C1-C4 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

[0217] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^9는 하이드록시 또는 C1-C3 알킬-하이드록시이다.

[0218] 본 발명의 특정 구현예에서, 하나 또는 2개의 R^9는 옥소(=O)이다.

[0219] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^9는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0220] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^9는 C(O)OH이다.

[0221] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^9는 $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 알킬) 또는 $-C(O)N(C1-C3\ 알킬)_2$이다.

[0222] 본 발명의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R^{11}은 F이다.

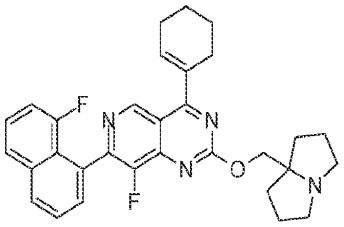
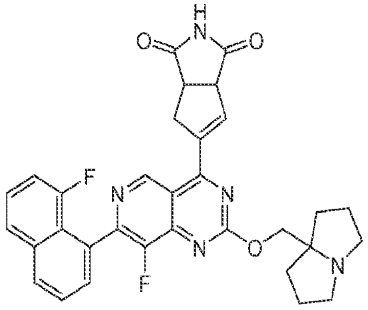
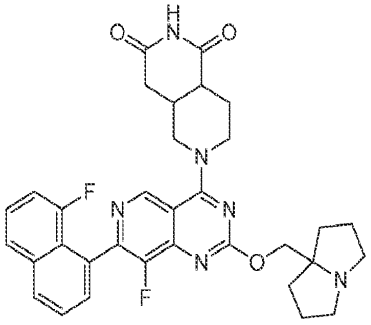
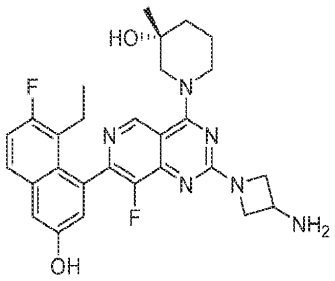
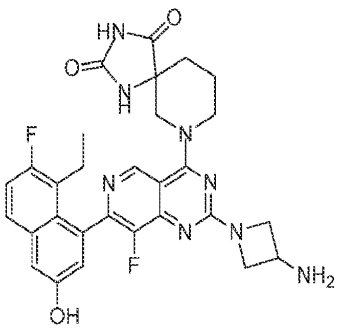
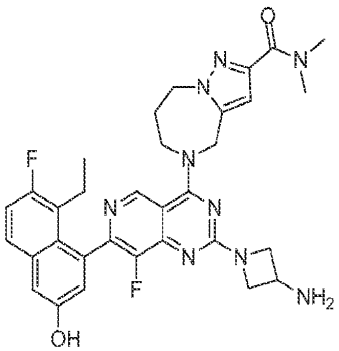
[0223] 본 발명의 특정 구현예에서, Y^1 및 Y^2는 연결되어 질소 또는 티오모르폴린을 통해 융합 고리에 결합된 피페리딘, 아제판, 아조칸, 티아제핀, 디아제판, 옥사제판, 아제티딘, 피롤리딘, 피페라진을 형성한다.

[0224] 본 발명의 특정 구현예에서, 동일한 원자 상의 2개의 R^7은 연결되어 C3-C6 사이클로알킬 및 헤테로사이클로부터 선택된 스피로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 스피로사이클릭 고리는 선택적으로 옥소(=O), 할로겐, 하이드록시, C1-C3 알킬 및 -O-(C1-C3 알킬)로 치환된다.

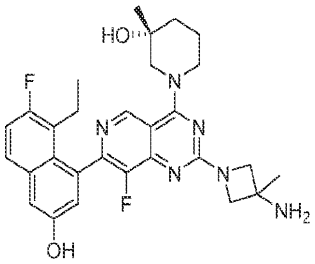
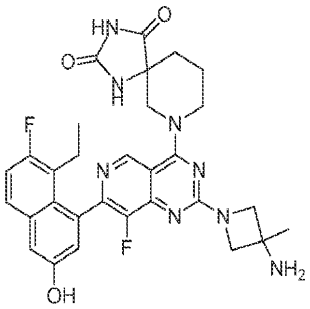
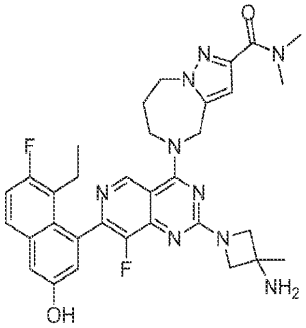
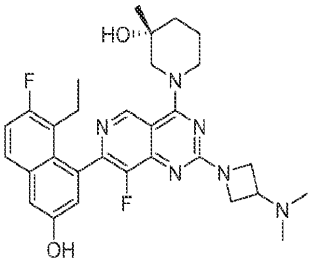
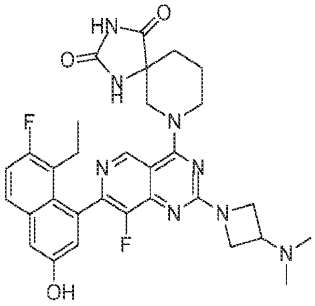
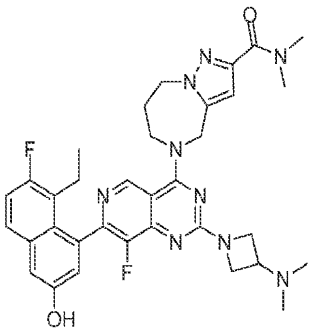
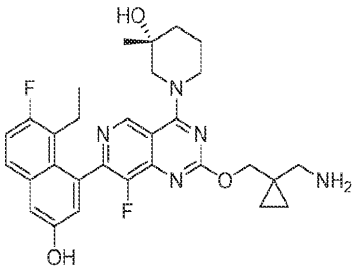
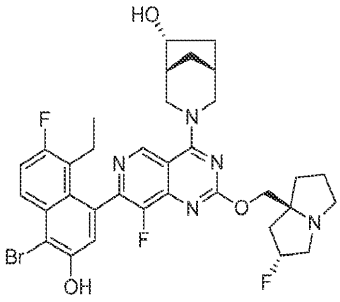
[0225] 본 발명의 특정 구현예에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 결합 또는 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬; 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1 내지 4개의 R^8로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된 융합 고리를 형성한다.

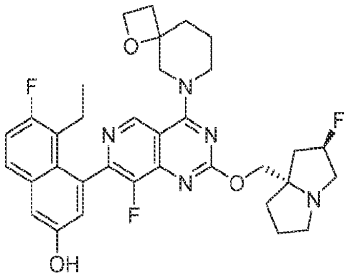
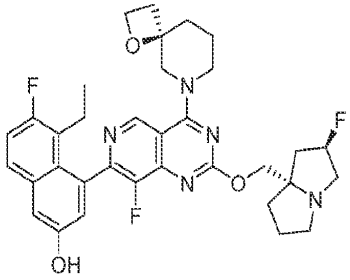
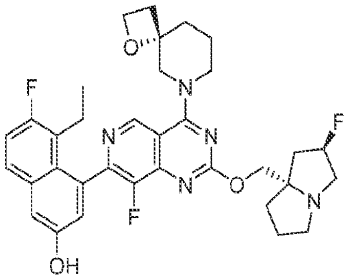
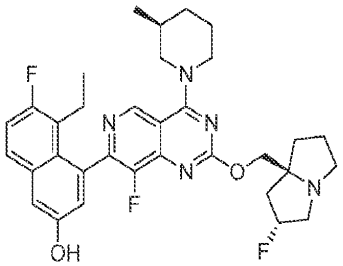
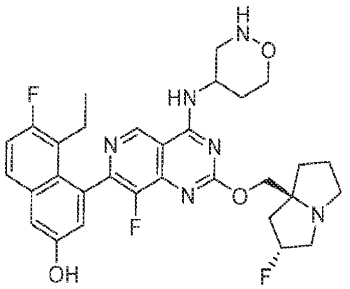
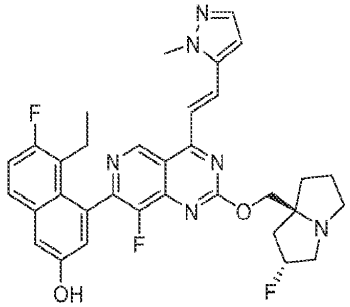
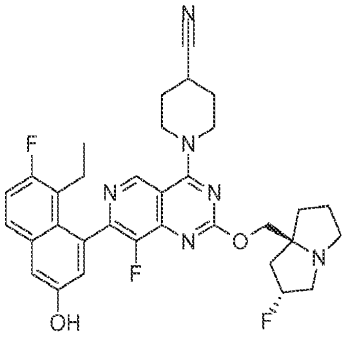
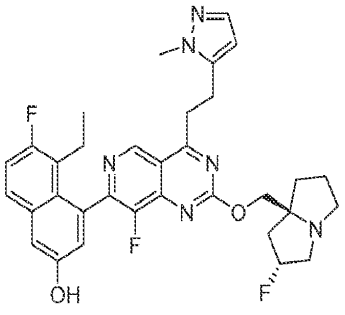
[0226] 본 발명의 특정 구현예에서, 비인접 원자 상의 2개의 R^7은 선택적으로 연결되어 1 내지 2개의 탄소 브릿지를 형성한다.

[0227] 본 발명의 화합물의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:

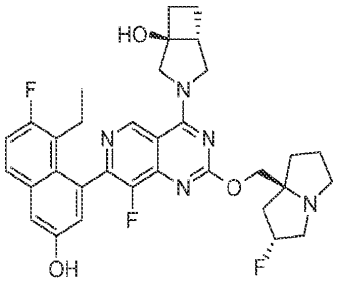
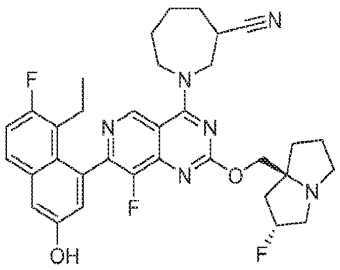
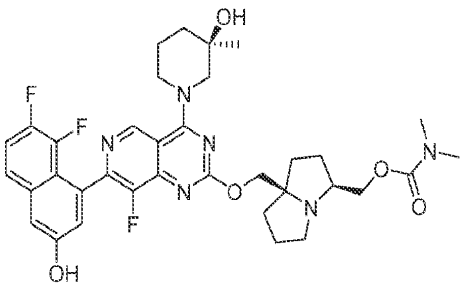
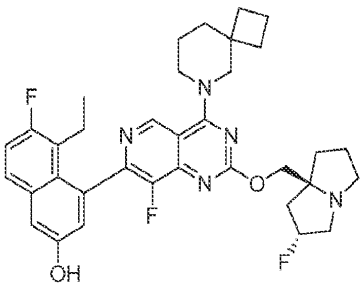
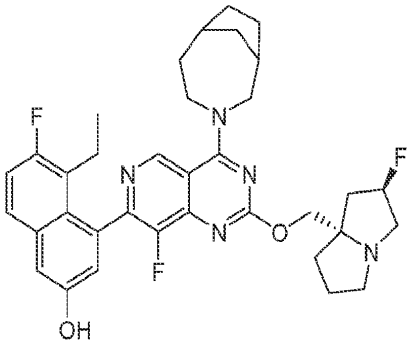
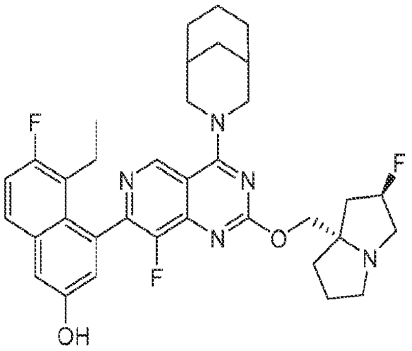
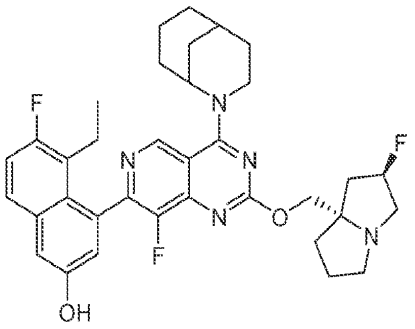
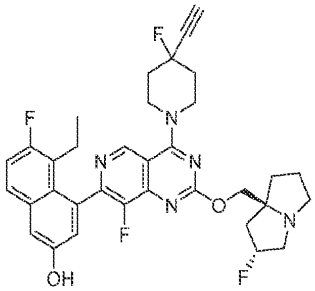

,

,

,

,

,

,

[0228]

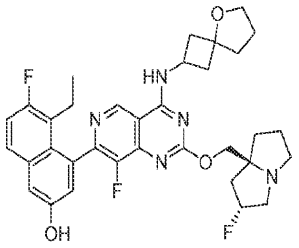
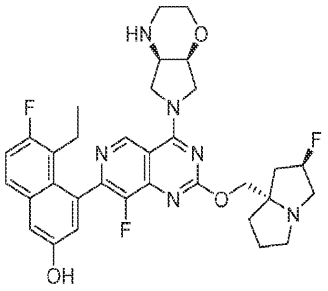
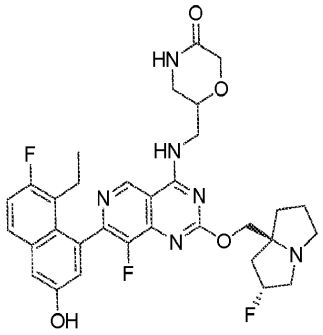
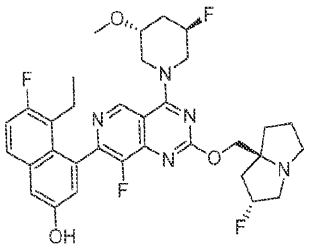
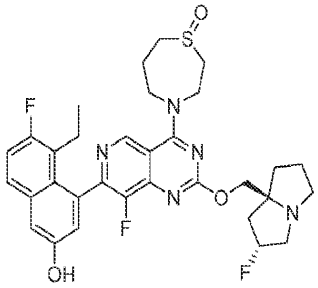
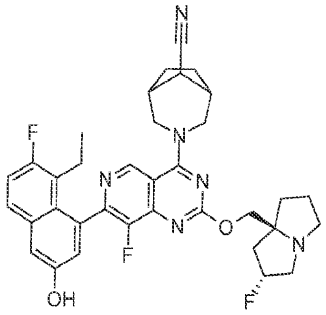
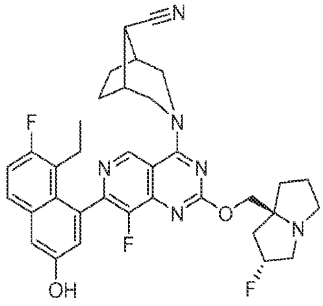
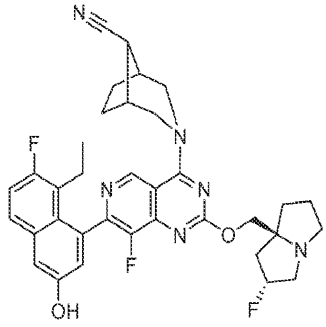
[0229] , , , , , , , ,

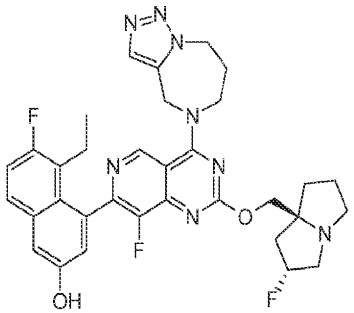
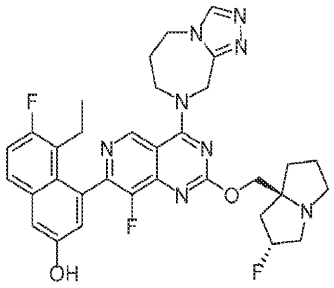
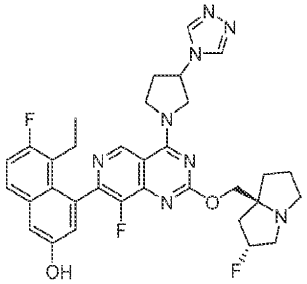
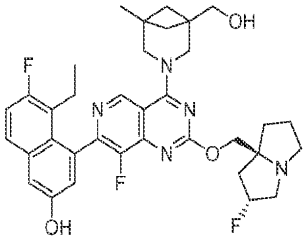
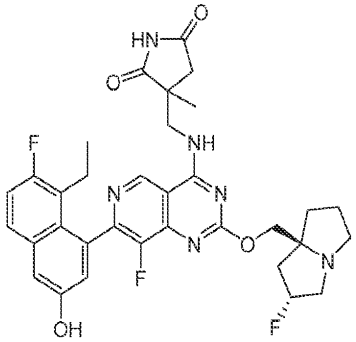
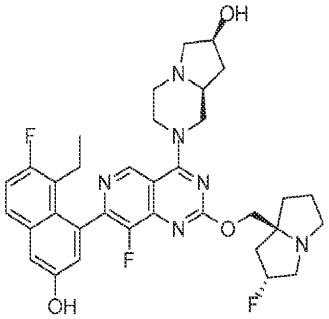
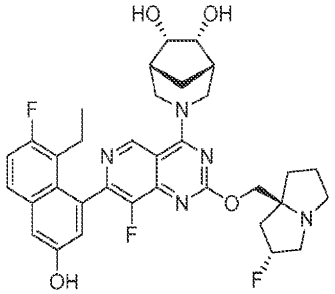
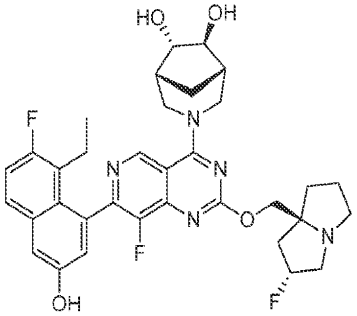

,

,

,

,

,

,

,

,

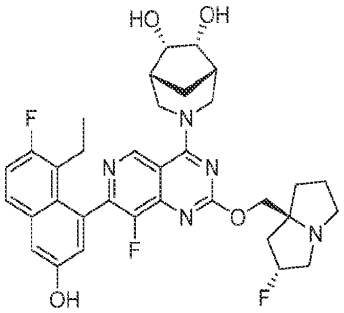
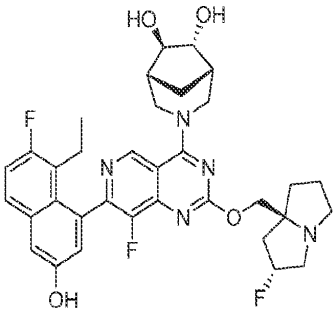
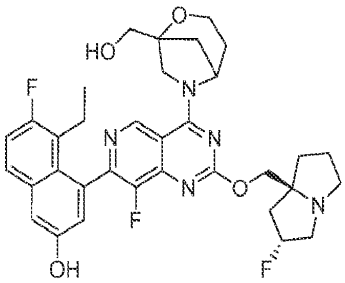
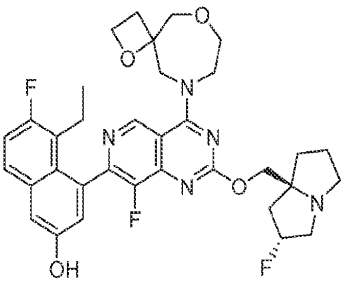
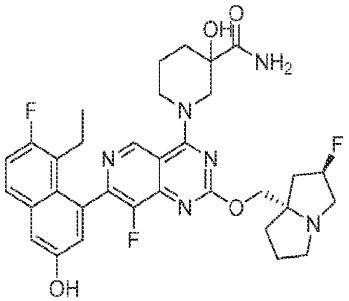
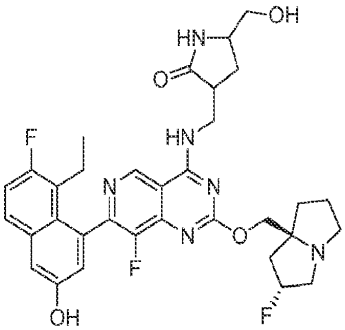
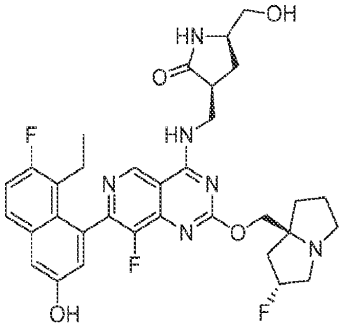
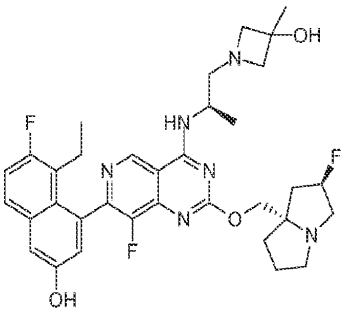
[0230]


,

,

,

,

,

,

,

,

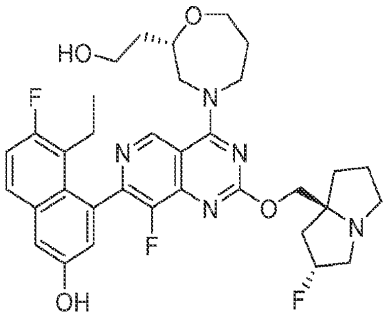
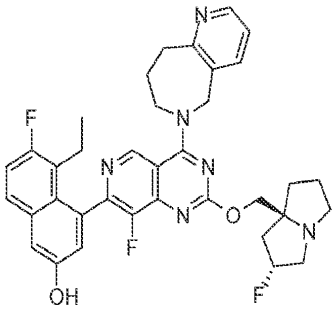
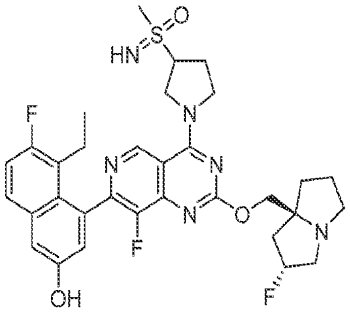
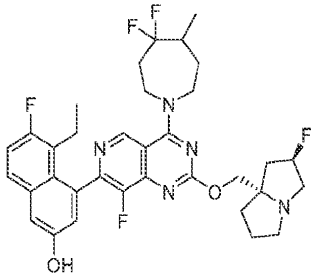
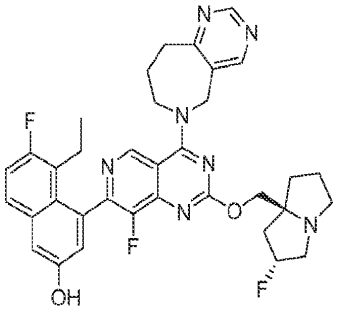
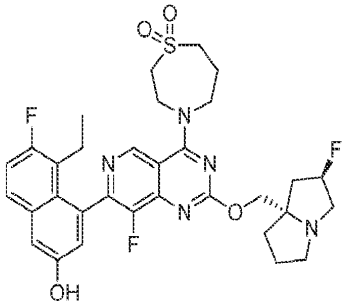
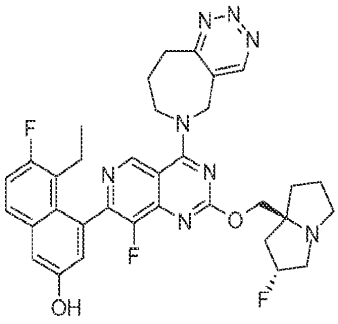
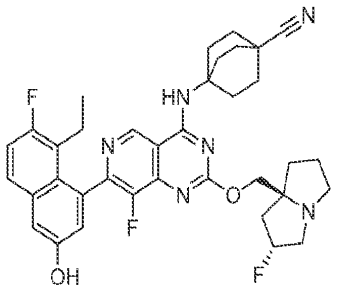
[0231]

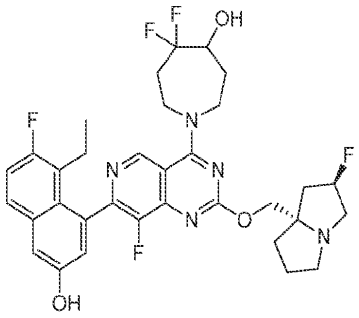
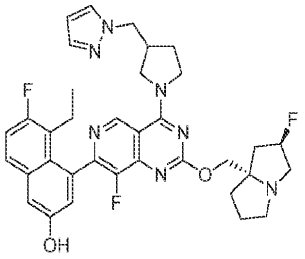
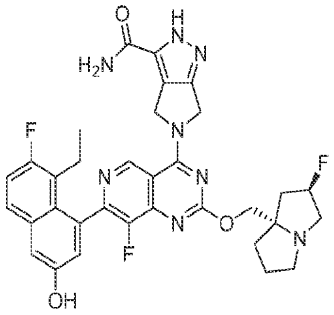
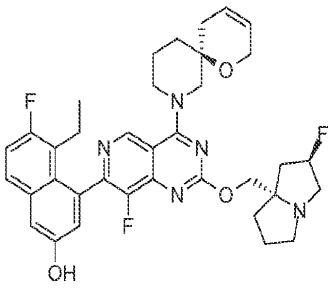
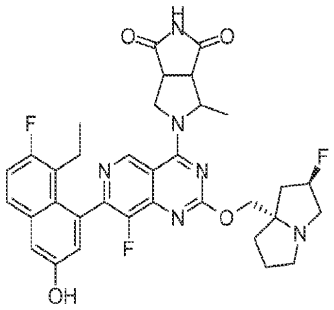
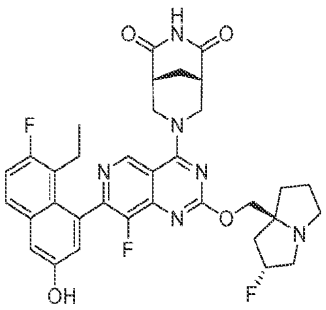
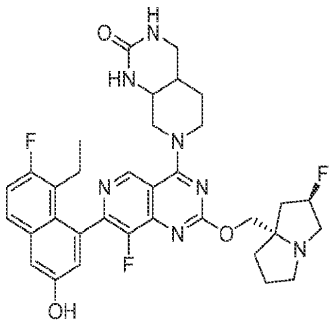
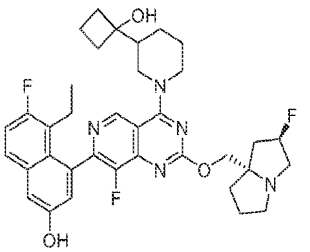
[0232] , , , , , , , 

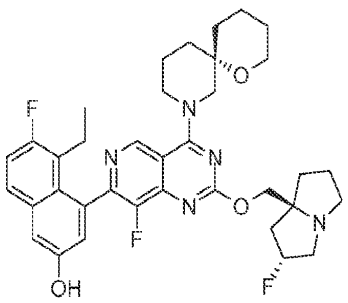
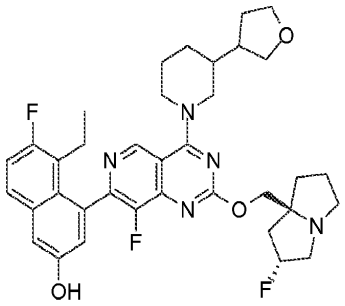
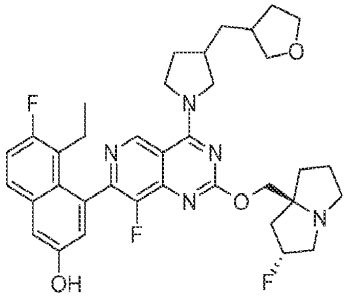
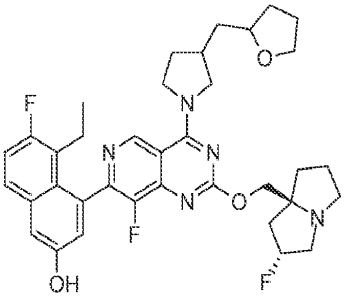
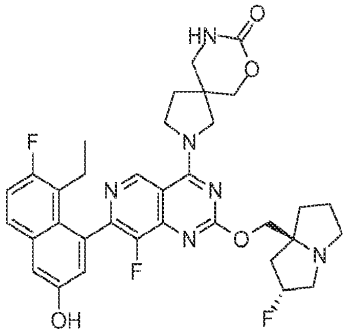
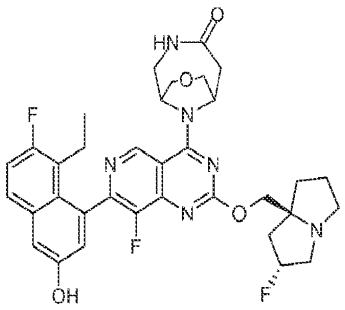
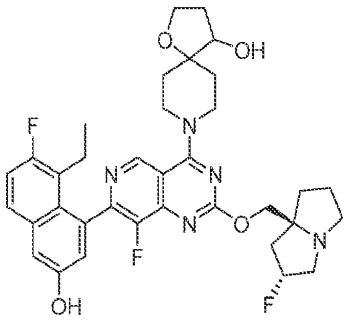
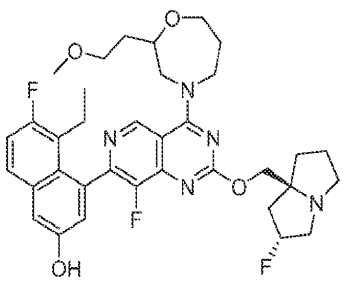
[0233]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

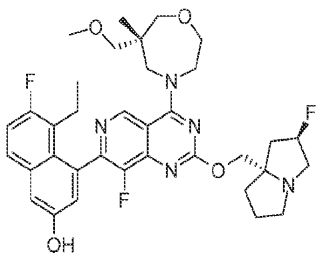
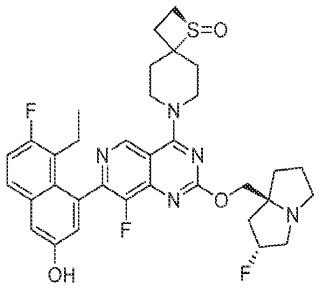
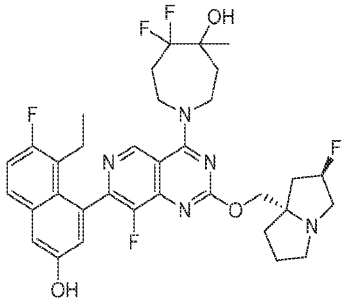
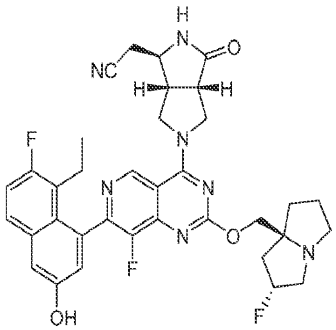
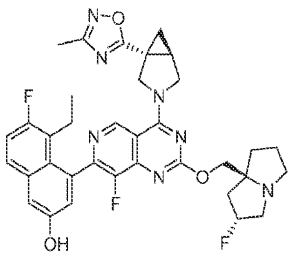
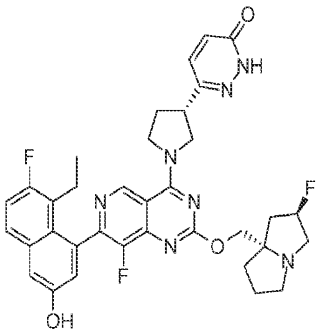
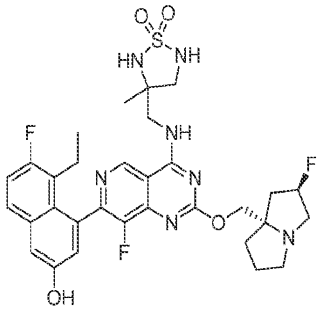
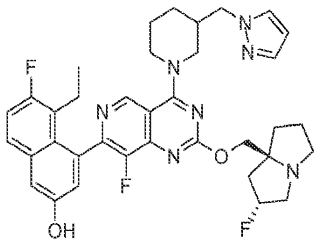

,

,

,

,

,

,

,

,

[0234]

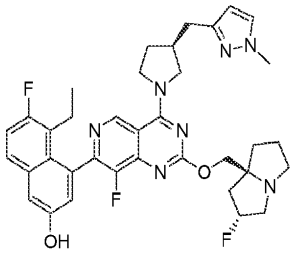
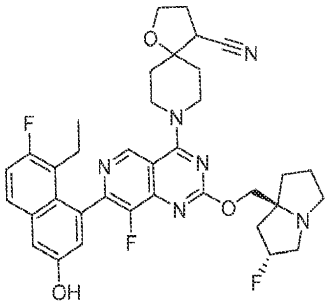
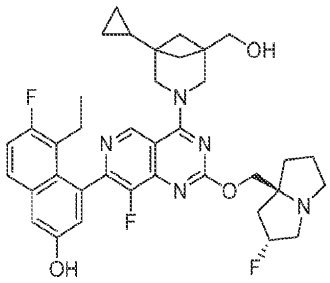
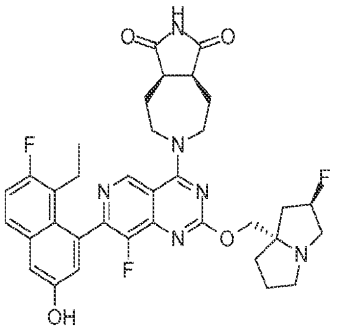
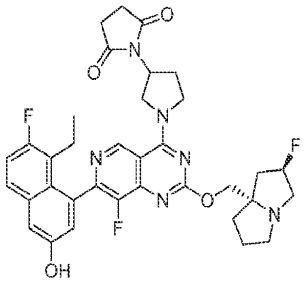
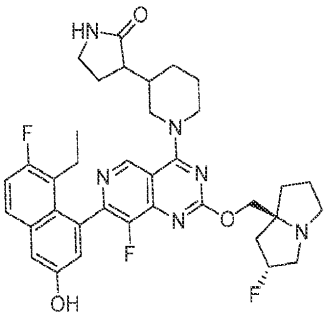
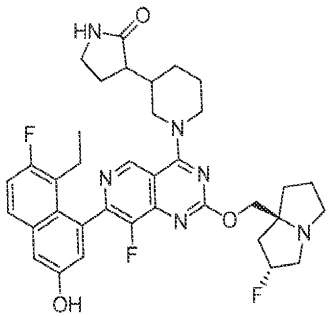
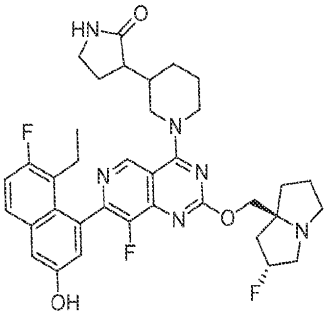

,

,

,

,

,

,

,

,
[0235]

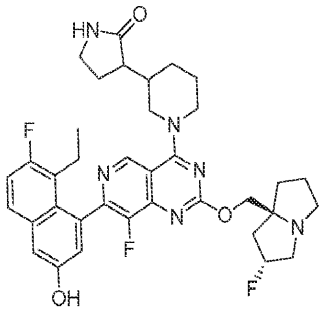
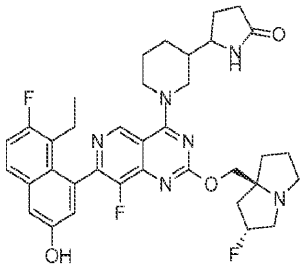
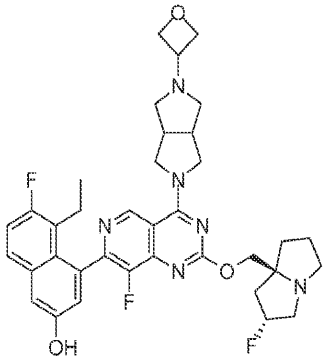
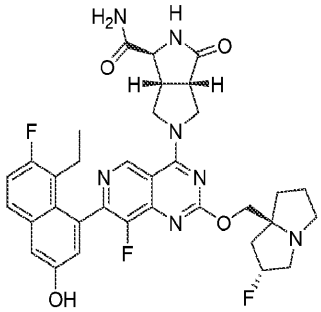
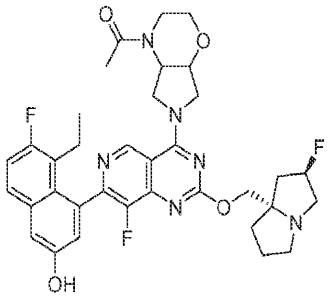
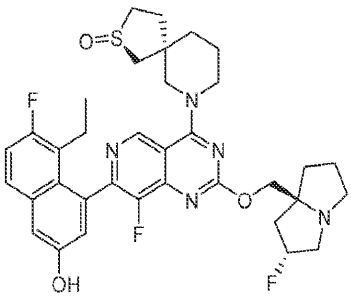
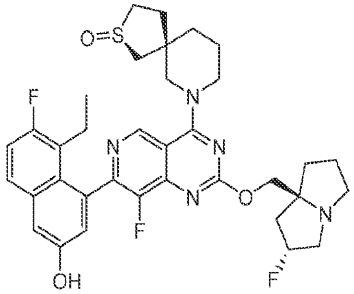
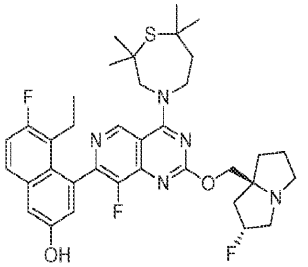
[0236] , , , , , , , 

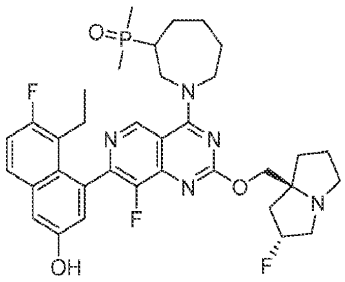
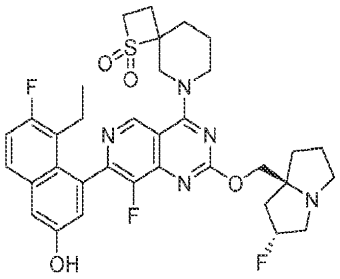
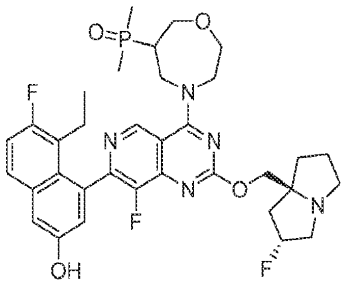
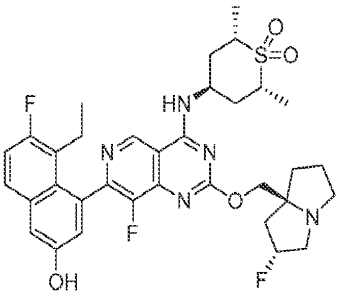
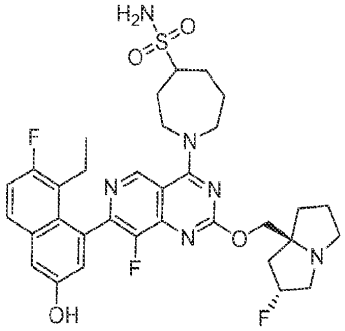
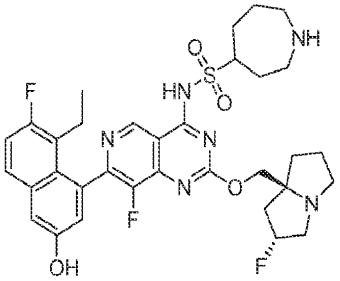
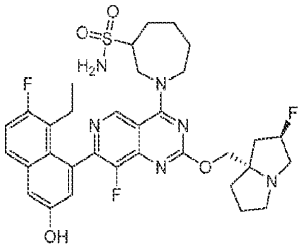
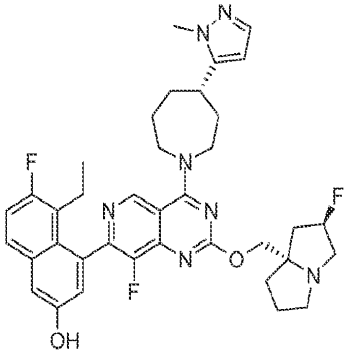
[0237] , , , , , , , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

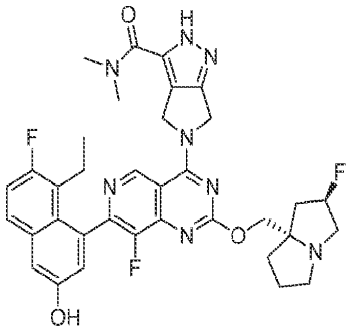
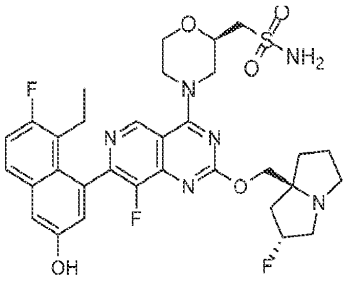
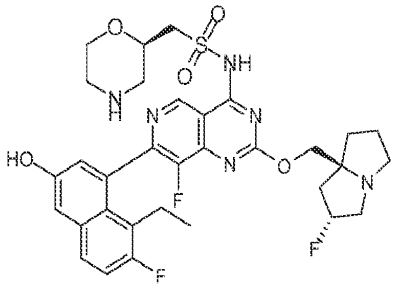
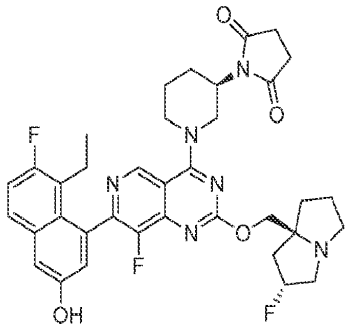
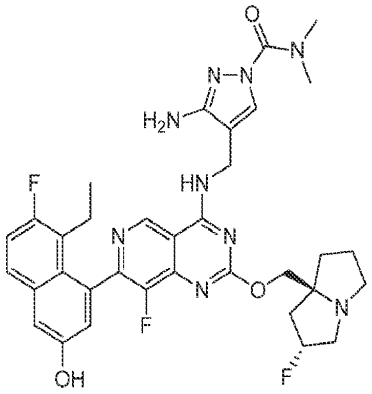
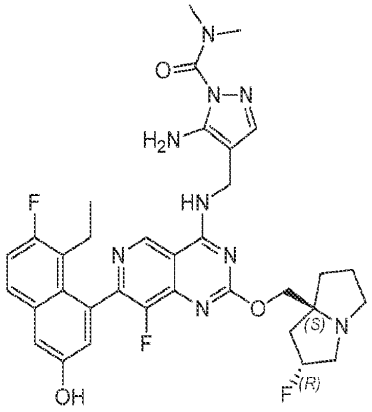
[0238]

[0239] , , , , , , , 

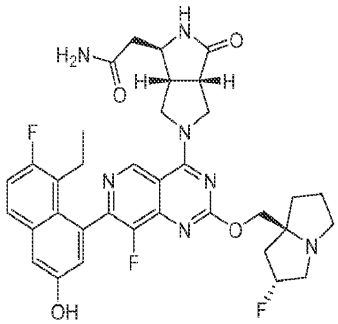
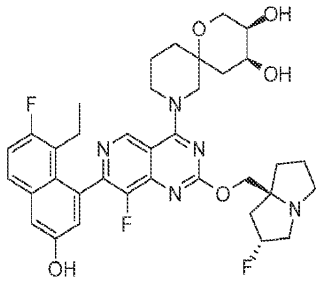
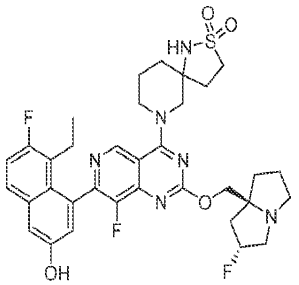
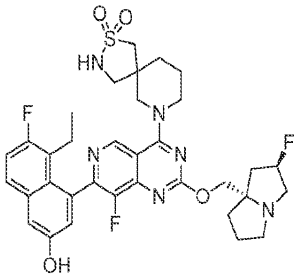
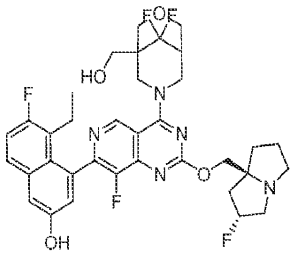
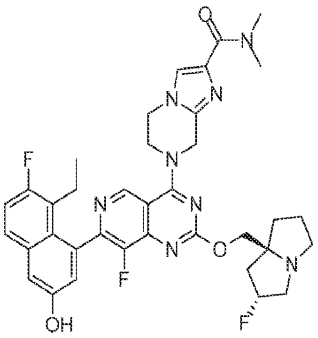
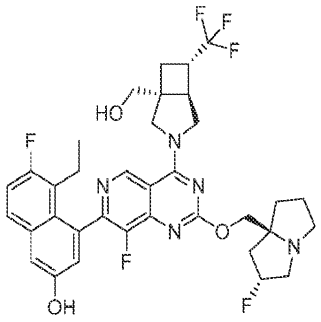
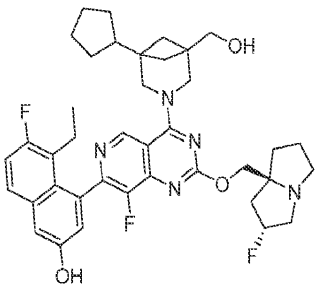
[0240] , , , , , , , ,

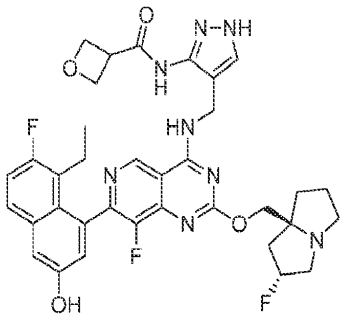
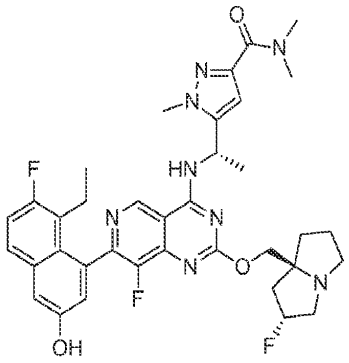
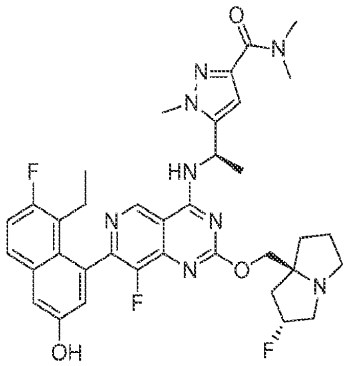
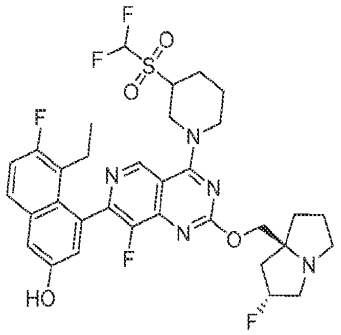
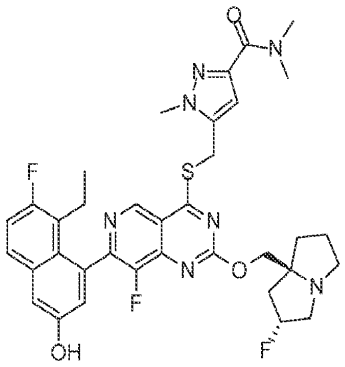
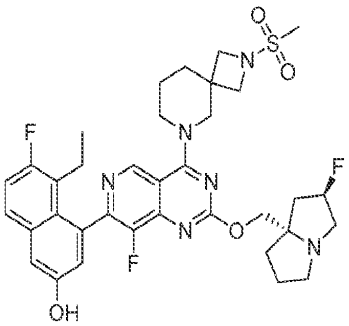

,

,

,

,

,

,

,

,

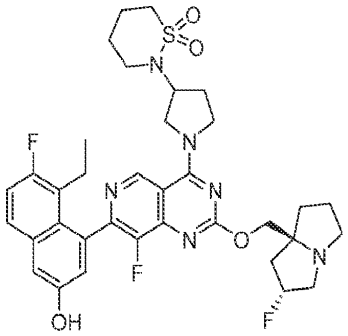
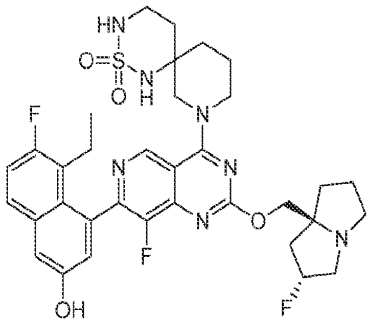
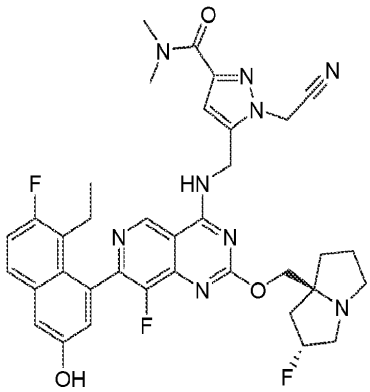
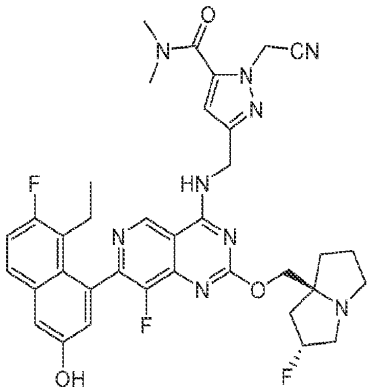
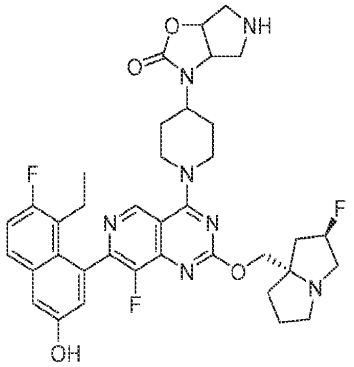
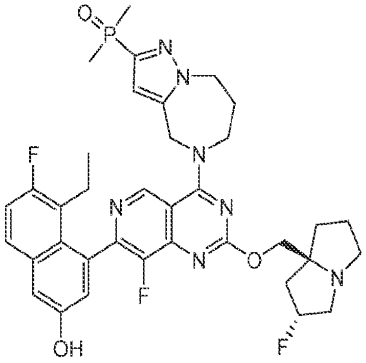
[0241]

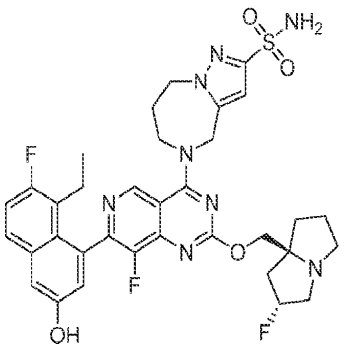
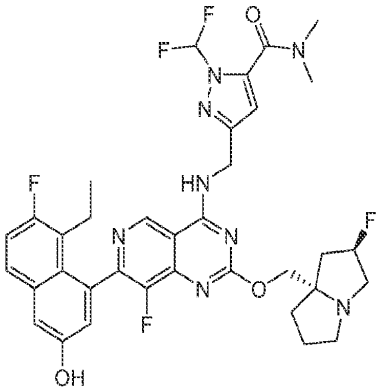
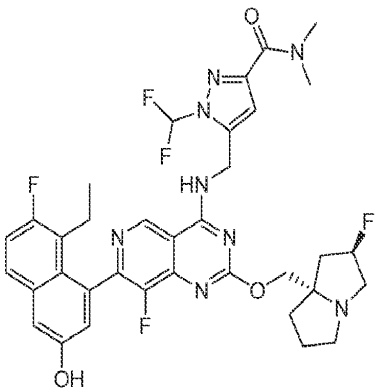
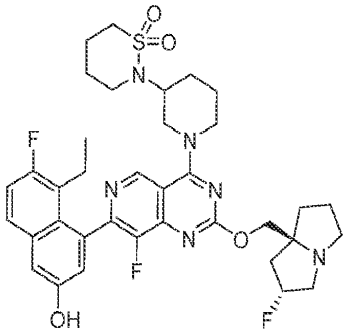
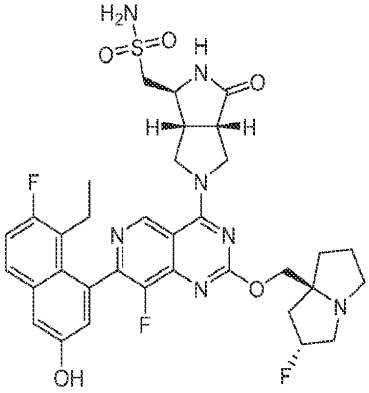
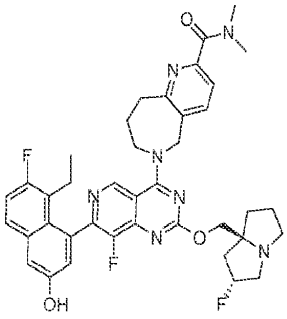

,

,

,

,

,

,

[0242]

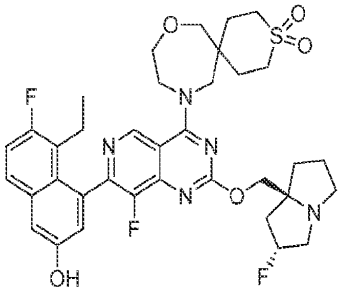
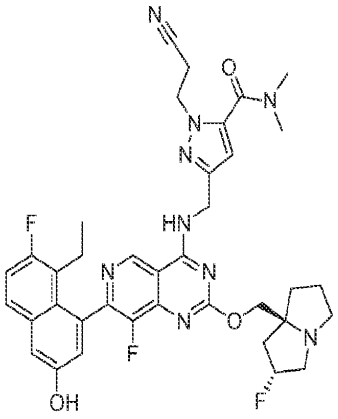
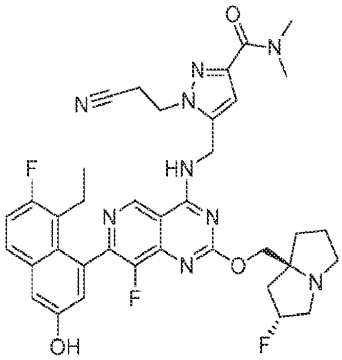
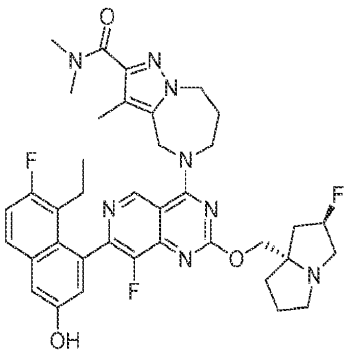
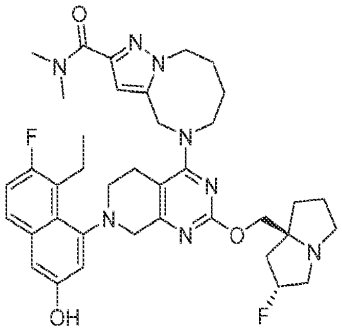
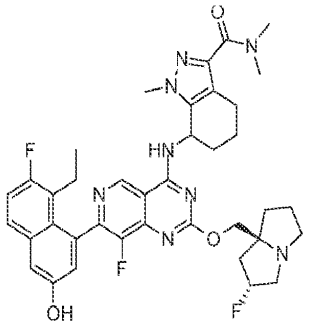
[0243] , , , , , , , ,

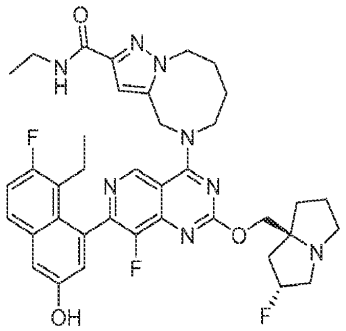
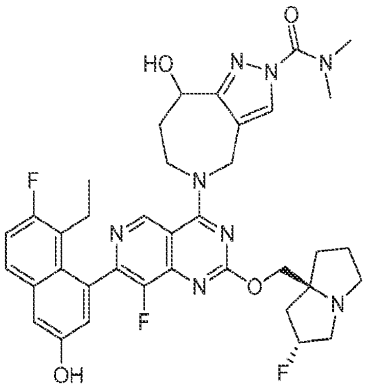
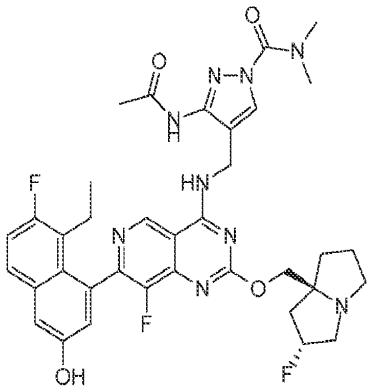
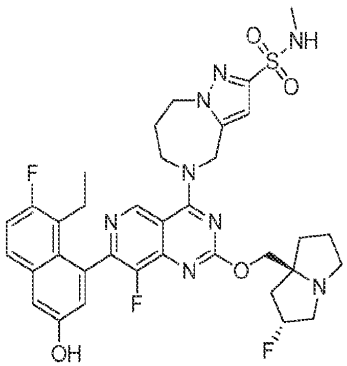
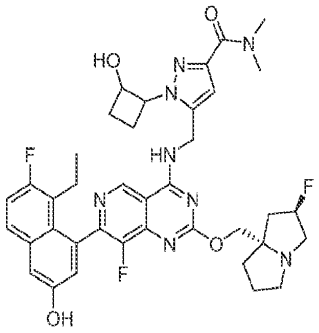
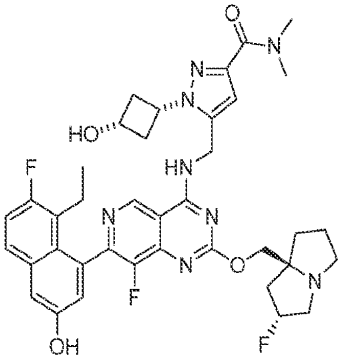
[0244] , , , , , ,

[0245]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

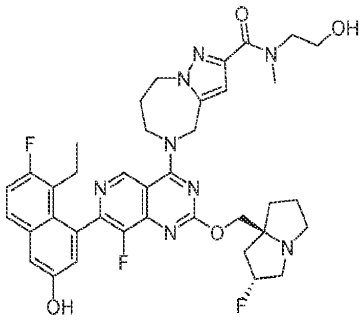
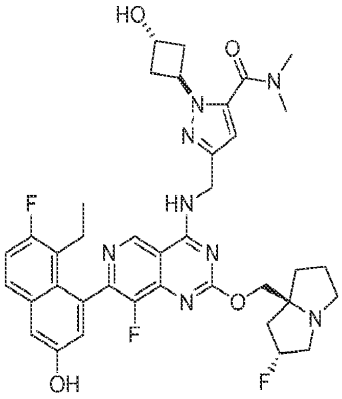
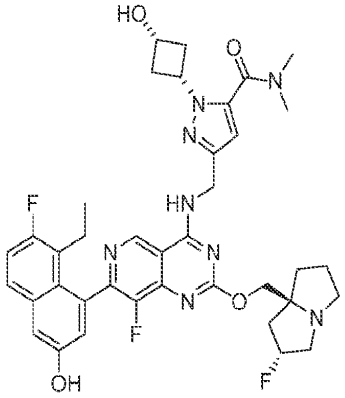
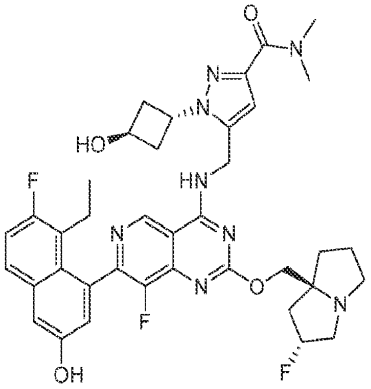
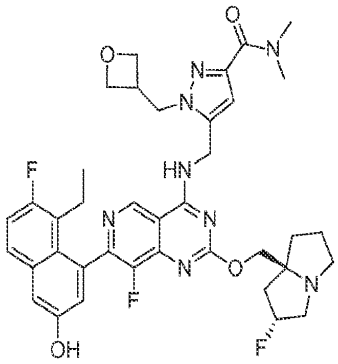
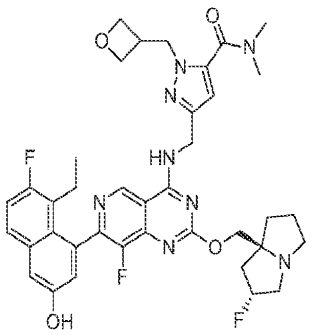

,

,

,

,

,

,

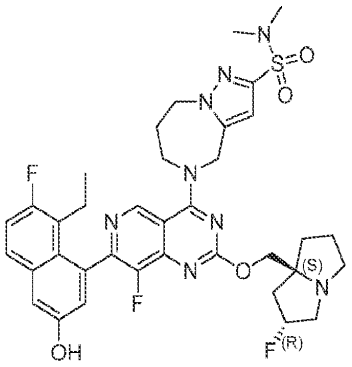
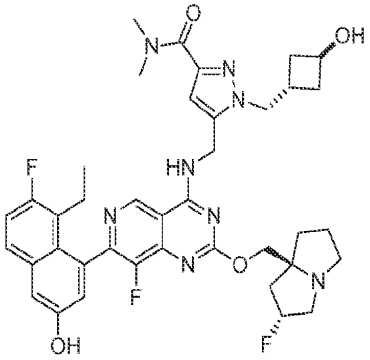
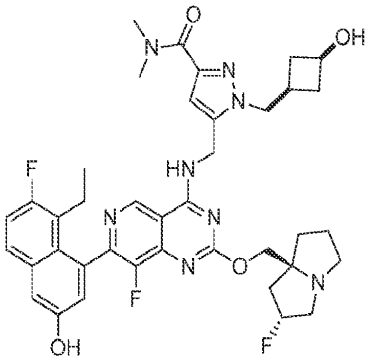
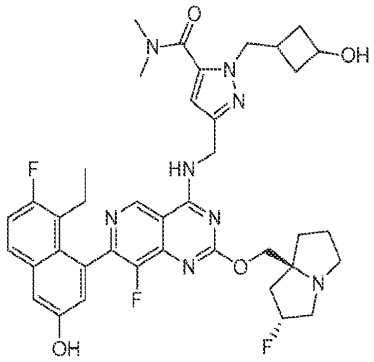
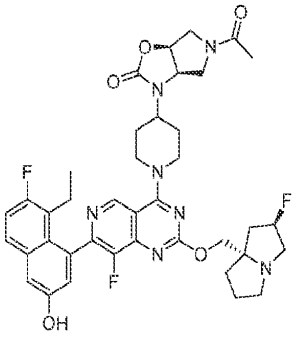
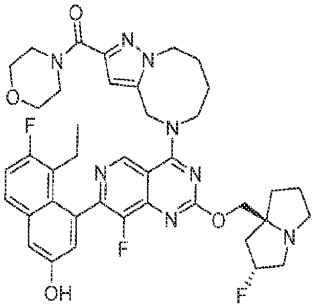
[0246]

[0247]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

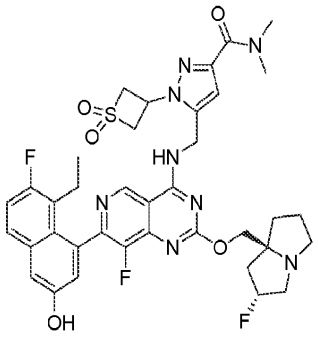
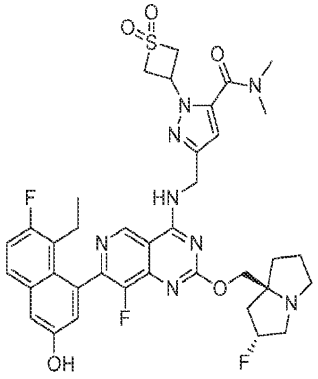
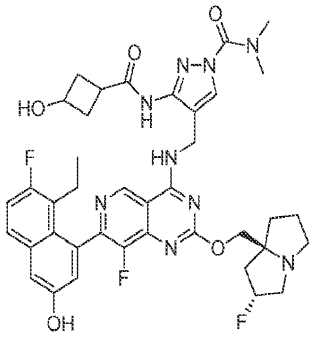
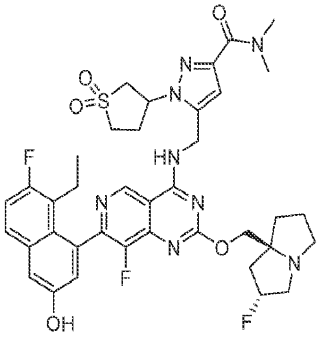
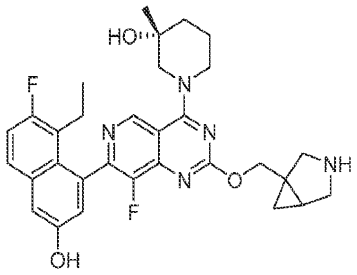
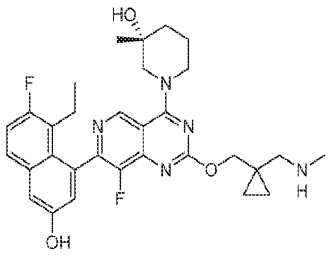
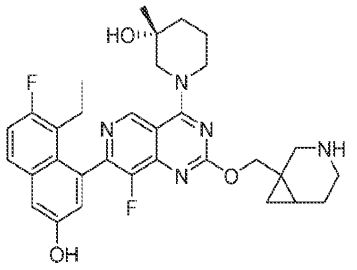
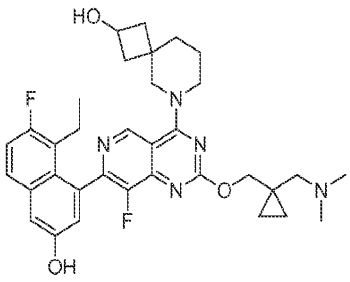

,

,

,

,

,

,

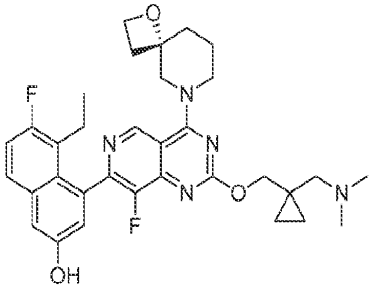
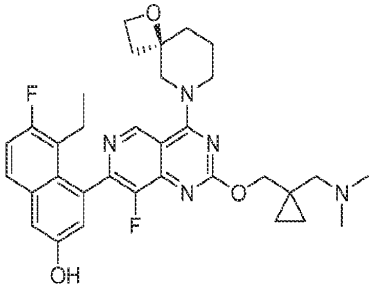
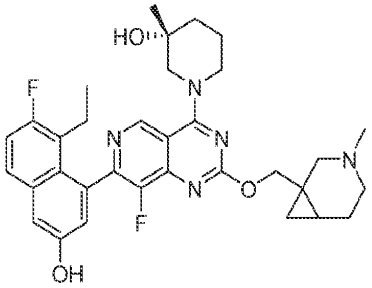
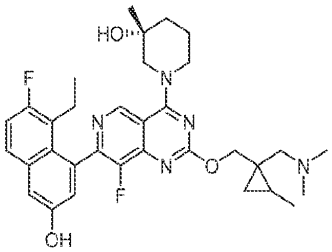
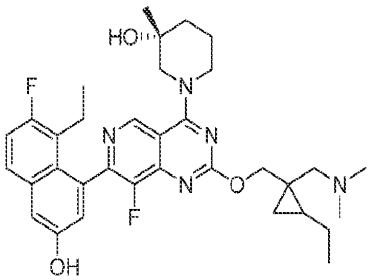
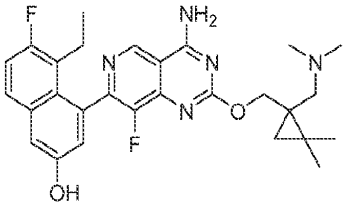
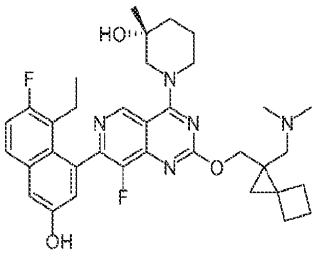
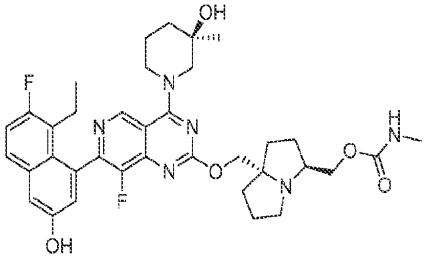
[0248]

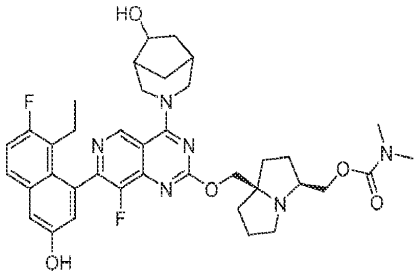
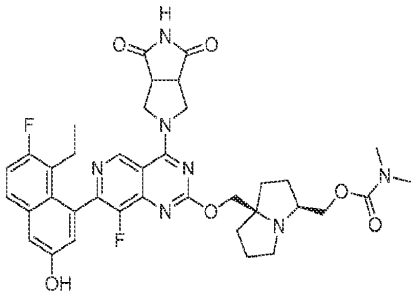
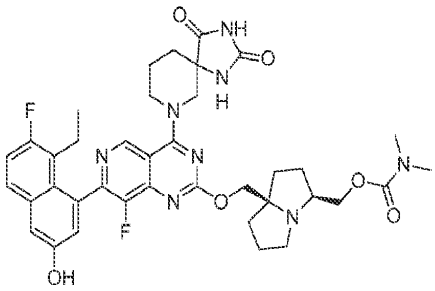
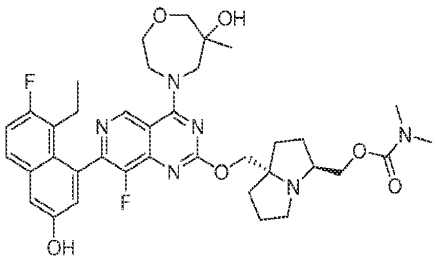
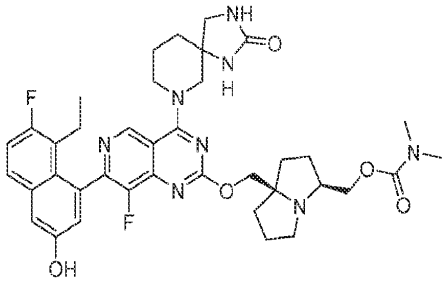
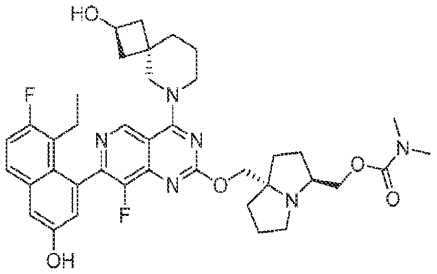
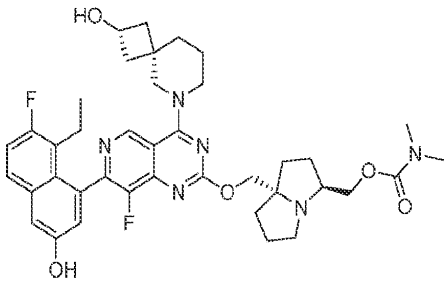
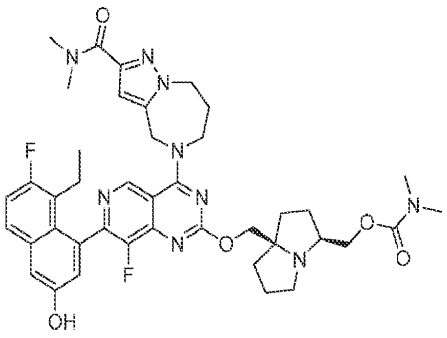
[0249]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

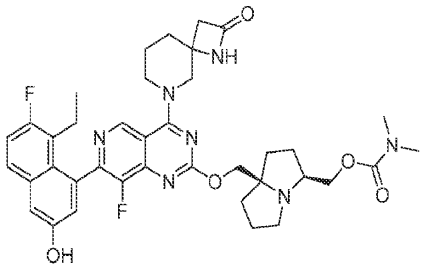
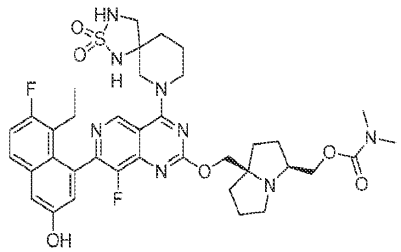
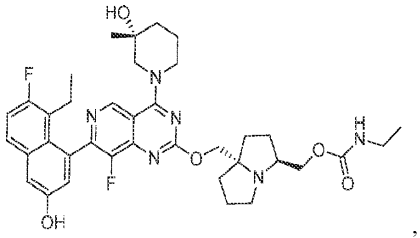
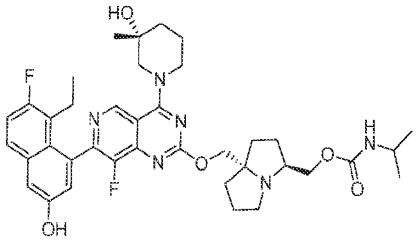
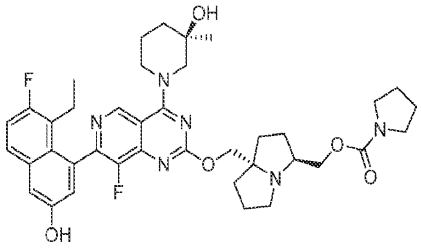
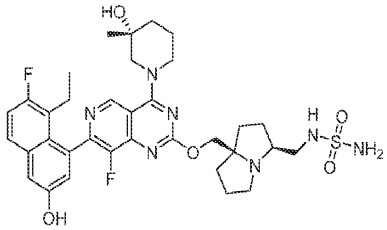
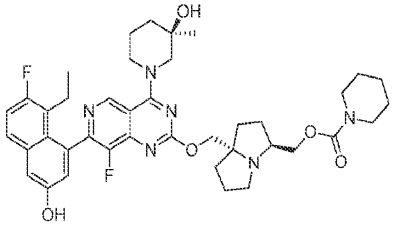
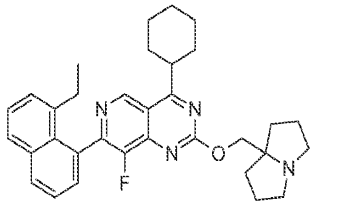
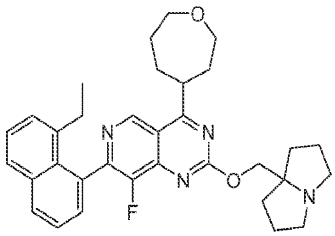
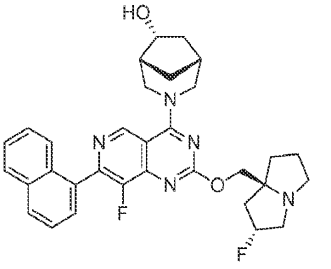

,

,

,

,

,

,

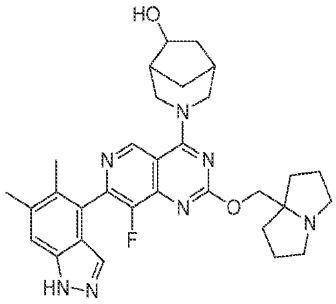
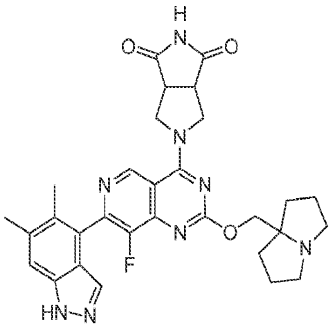
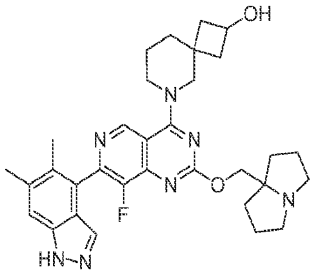
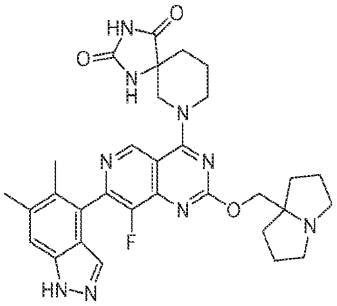
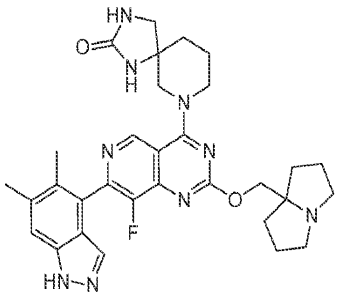
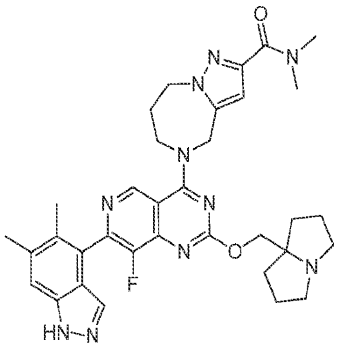
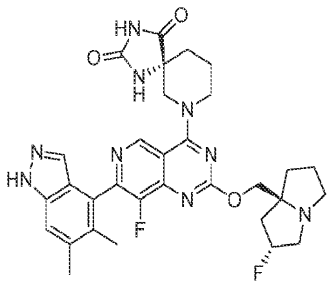
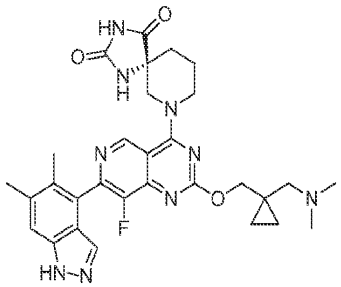
[0250]

[0251] , , , , , , , ,

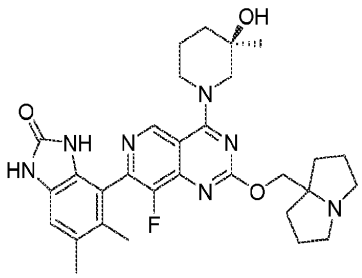
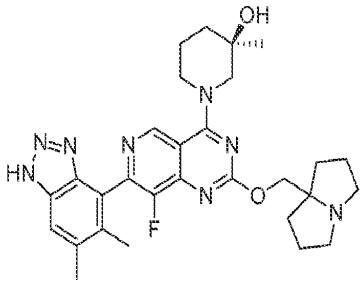
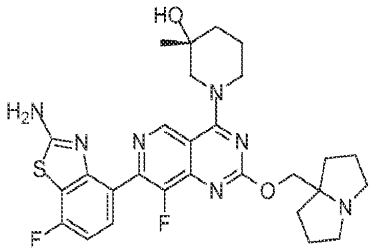
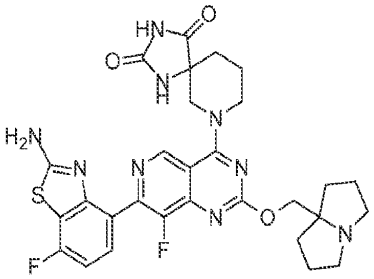
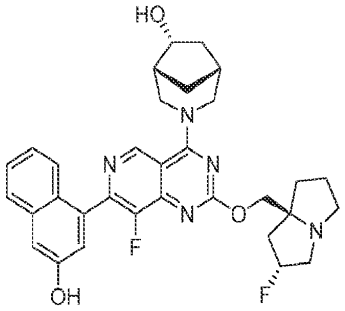
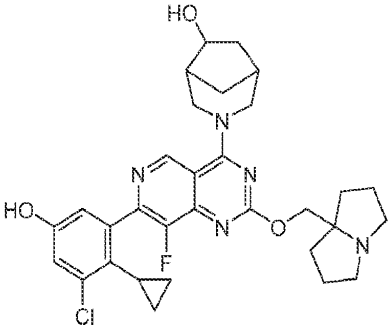
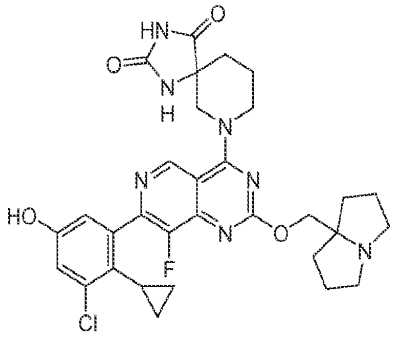
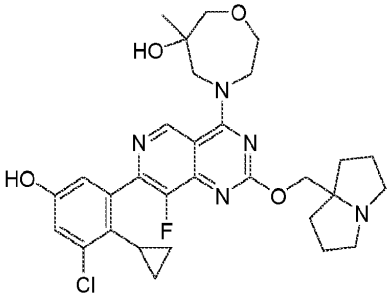
[0252] , , , , , , , .

[0253] , , , , , , , 

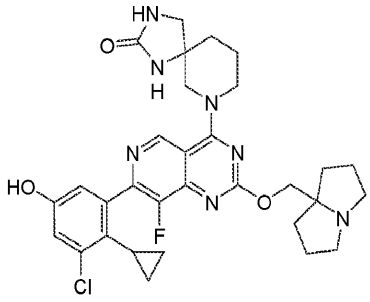
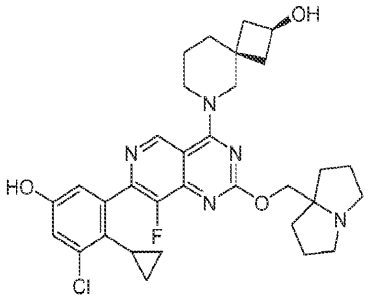
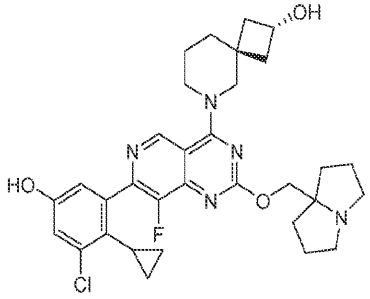
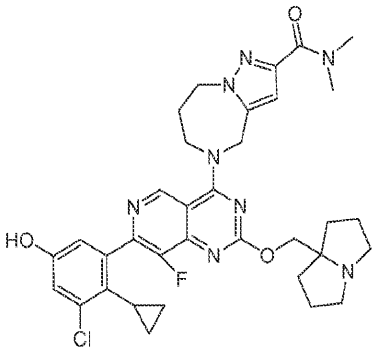
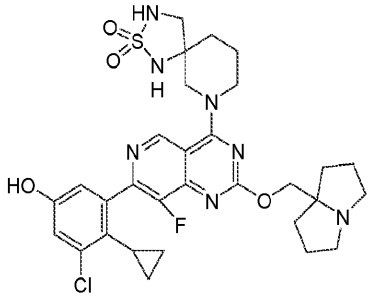
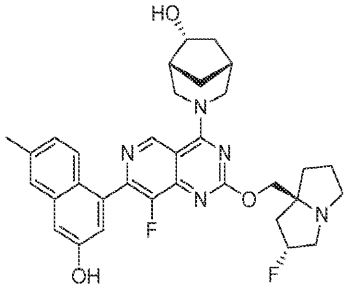
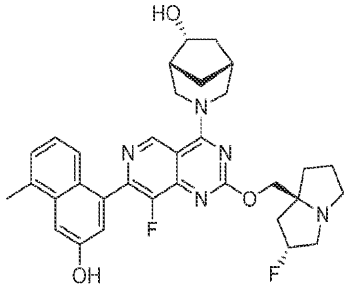
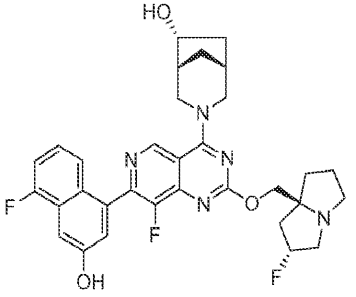
[0254] , , , , , , , , , , ,

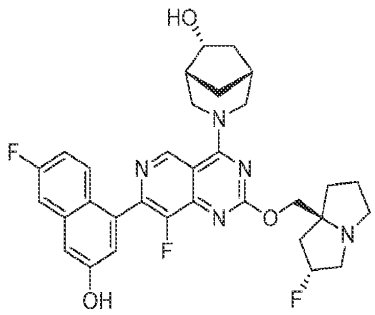
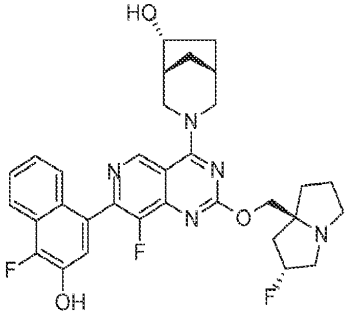
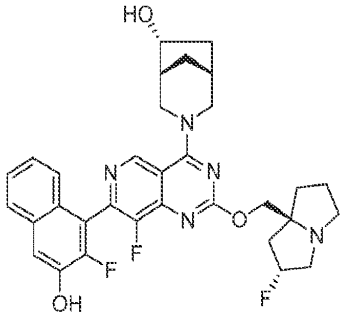
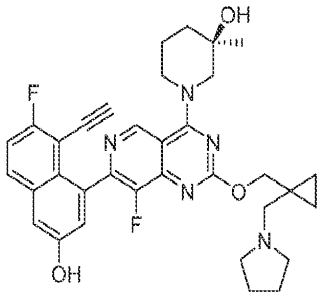
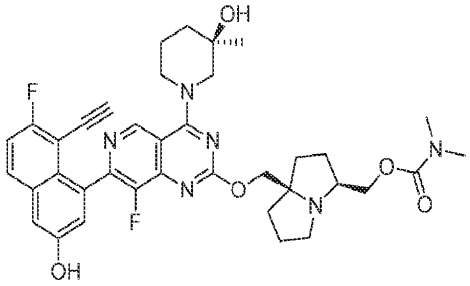
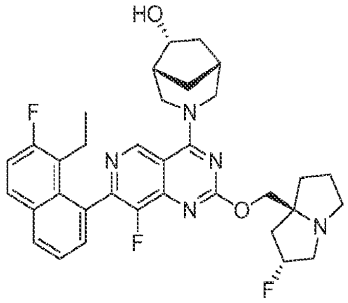
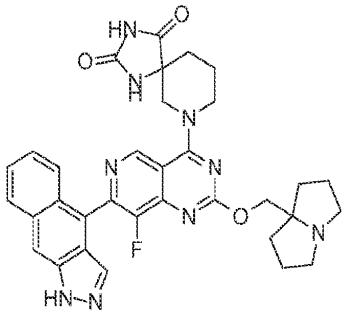
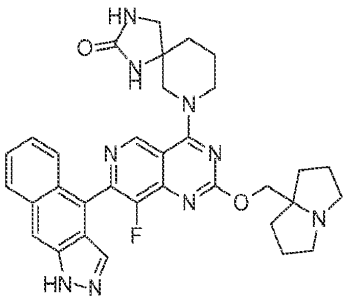

,

,

,

,

,

,

,

,

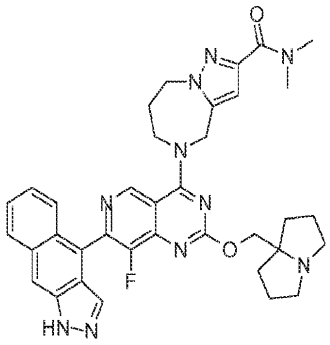
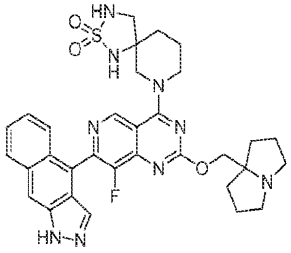
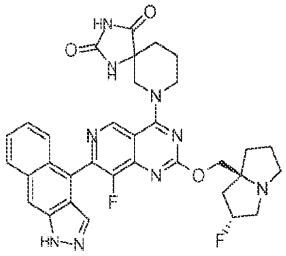
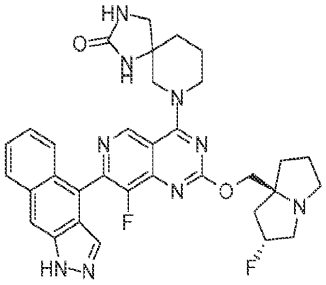
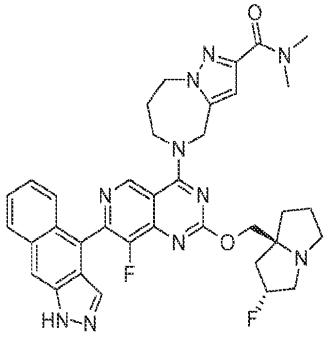
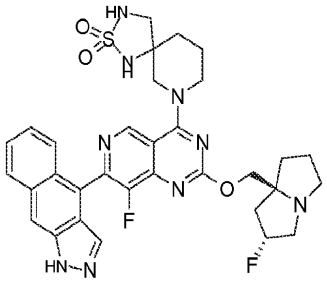
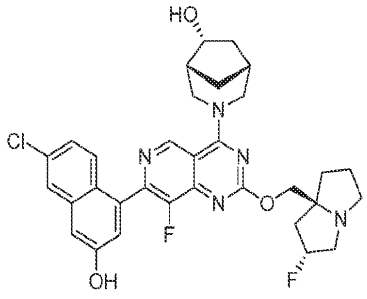
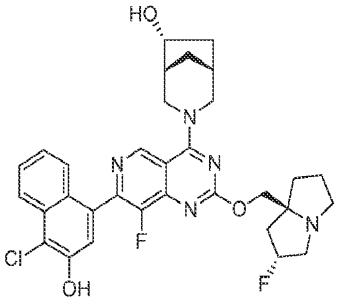
[0255]

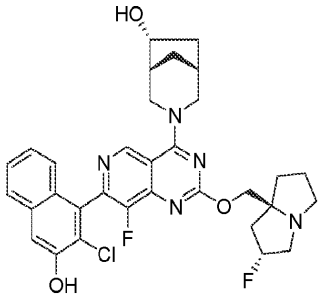
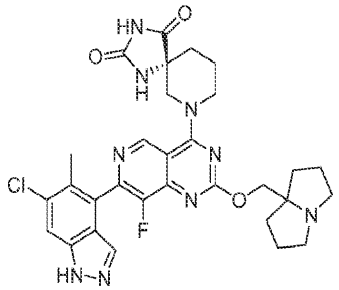
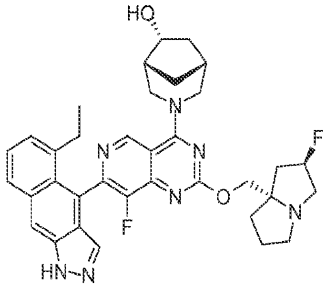
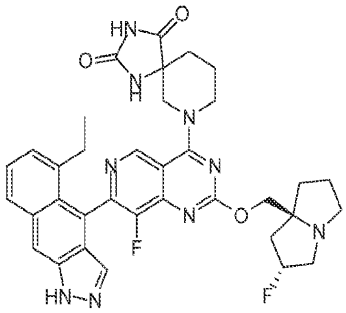
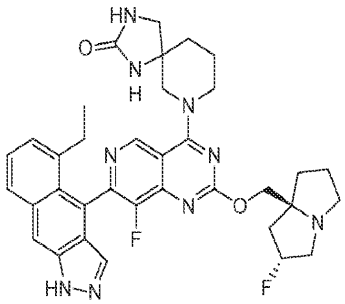
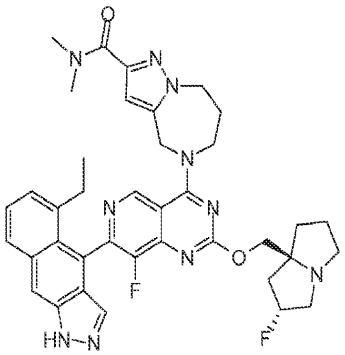
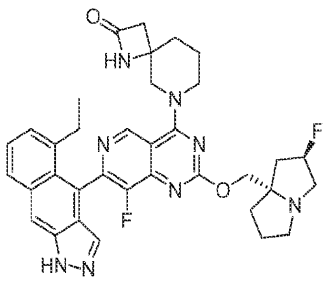
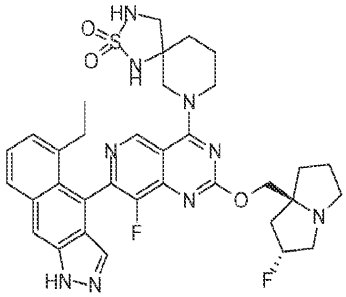

,

,

,

,

,

,

,

,

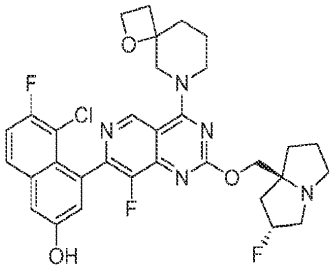
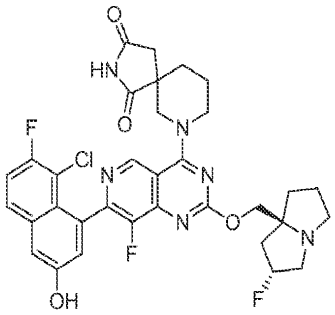
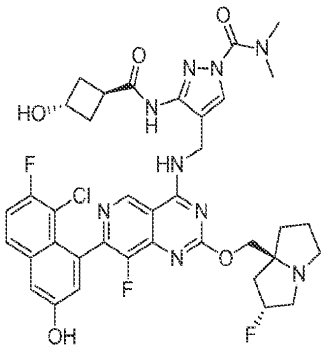
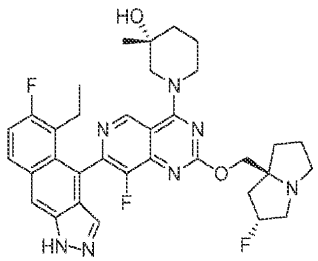
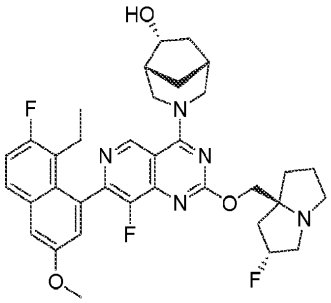
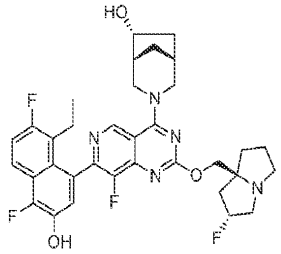
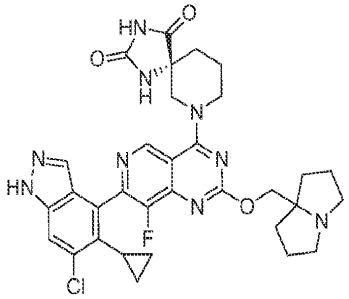
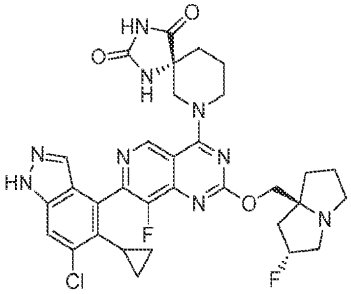
[0256]

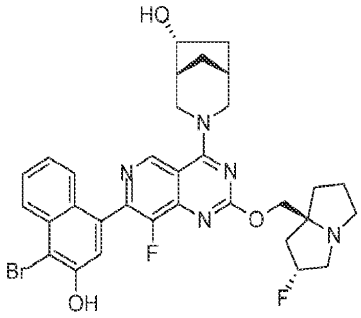
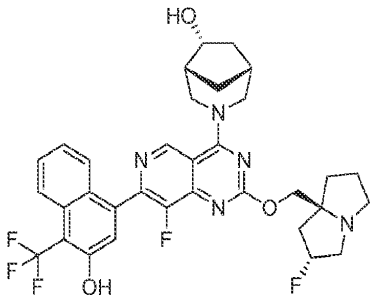
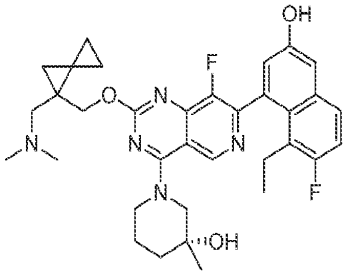
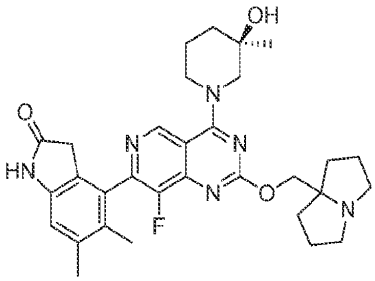
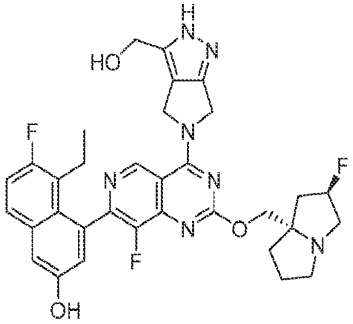
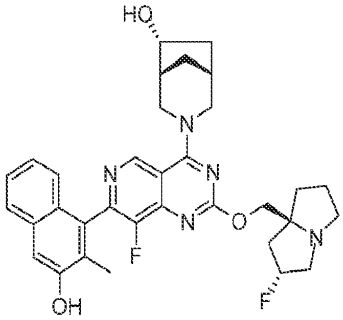
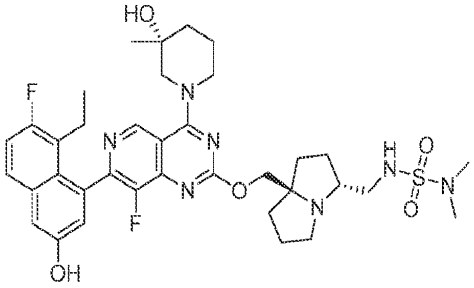
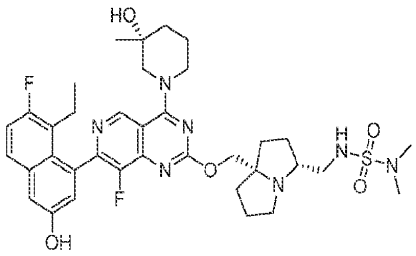
[0257] , , , , , , , ,

[0258]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

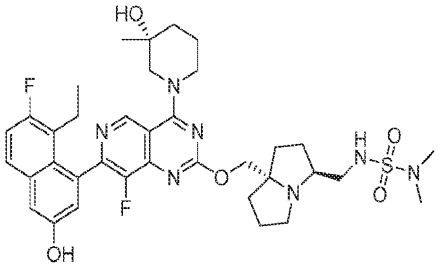
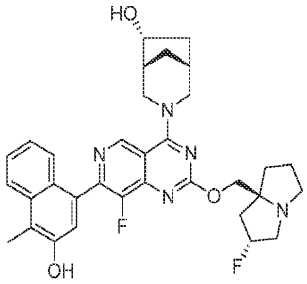
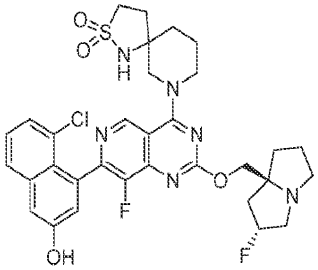
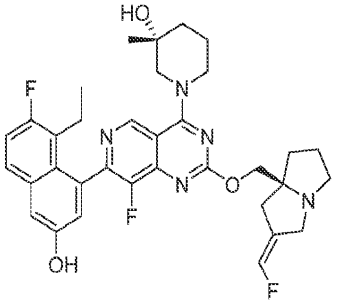
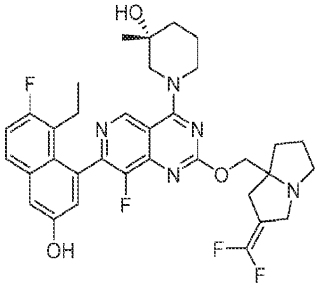
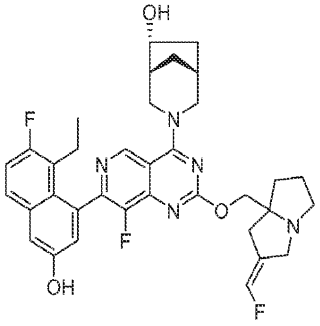
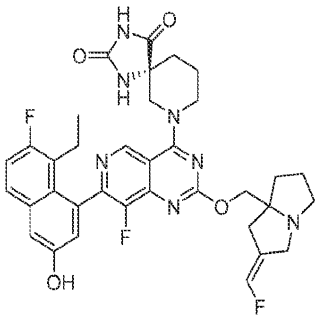
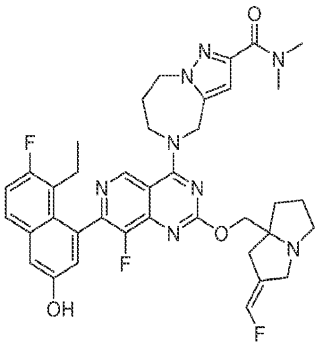
[0259] , , , , , , , 

[0260] , , , , , , , ,

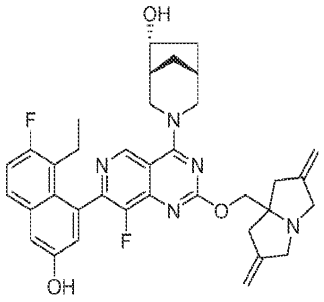
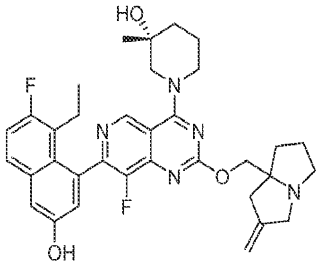
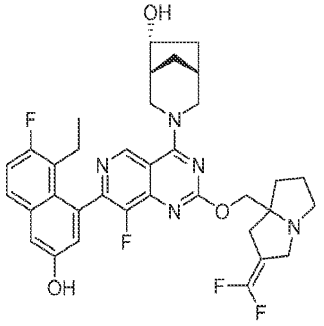
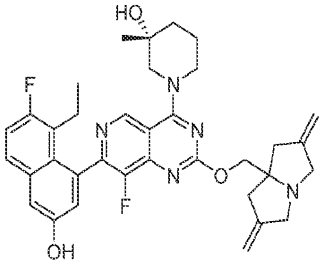
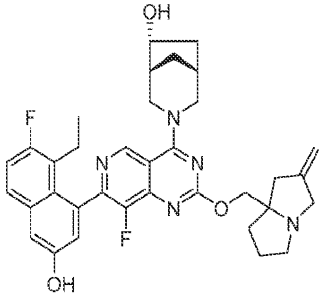
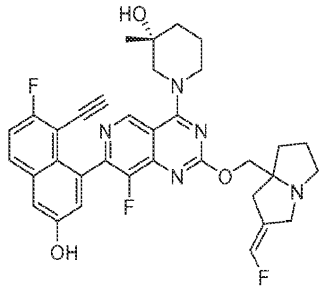
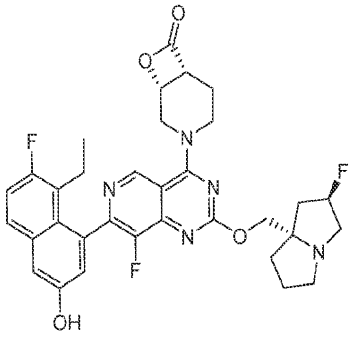
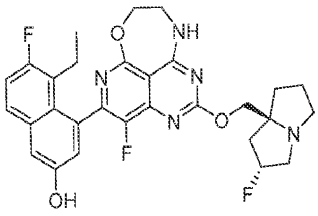
[0261] , , , , , , , ,

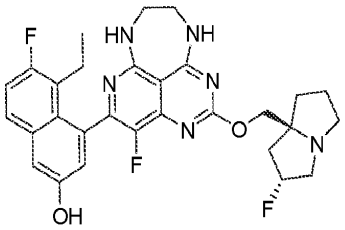
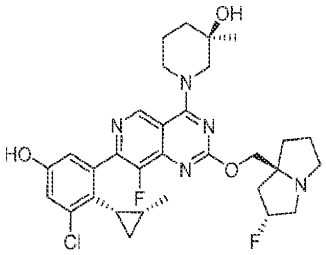
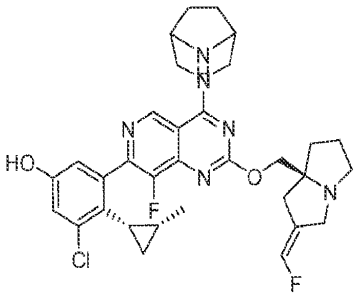
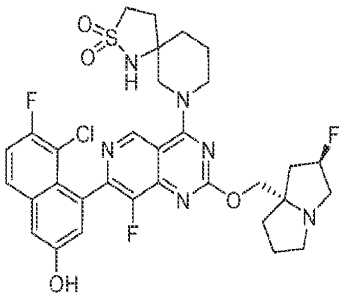
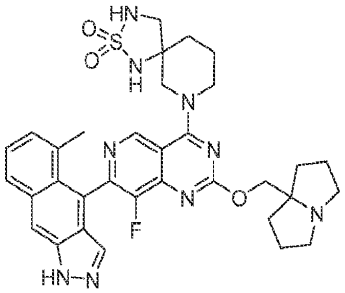
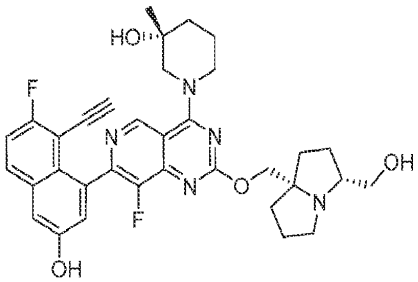
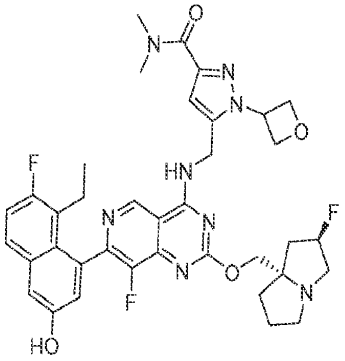
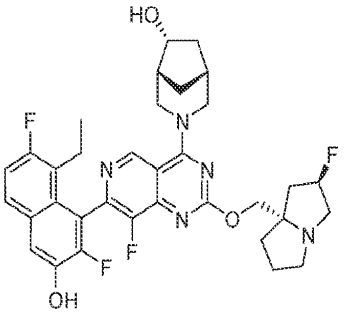

,

,

,

,

,

,

,

,

[0262]

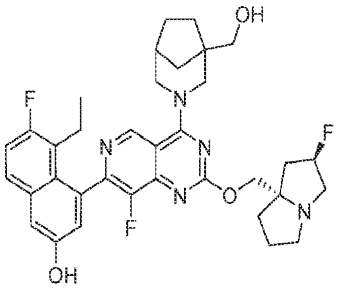
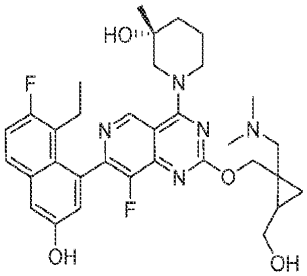
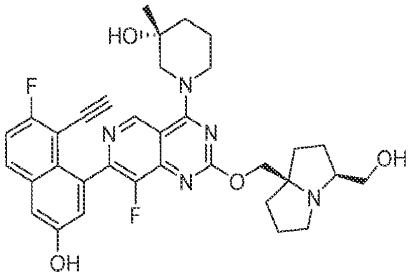
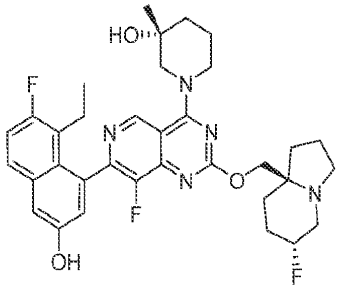
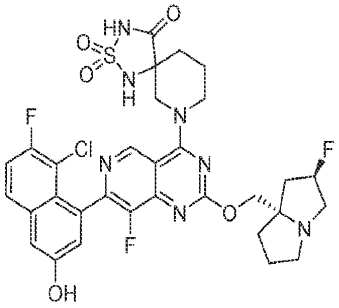
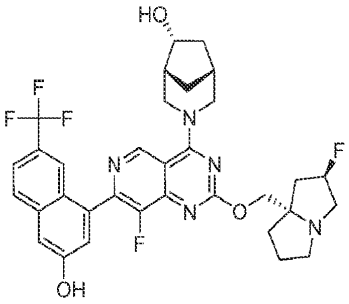
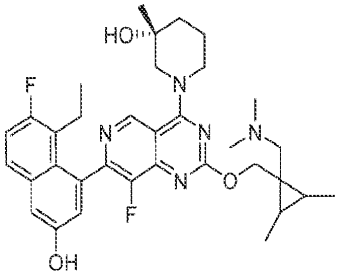
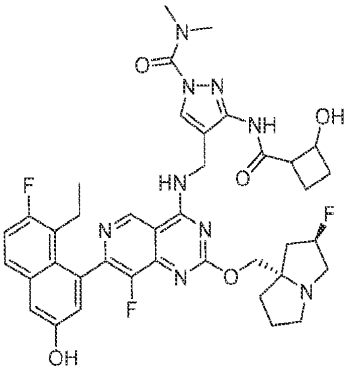

,

,

,

,

,

,

,

,

[0263]

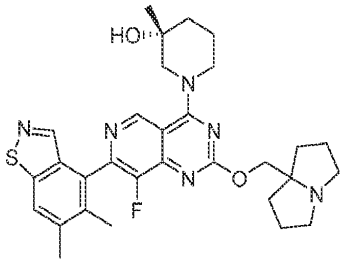
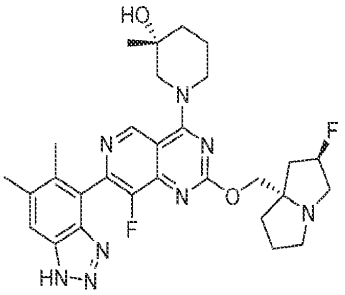
[0264] , , , , , , , ,

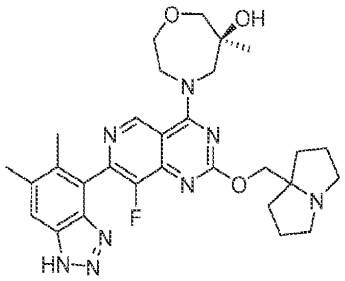
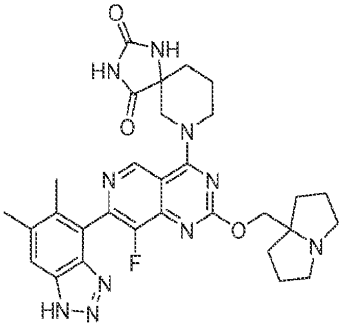

,

,

,

,

,

,

,

,

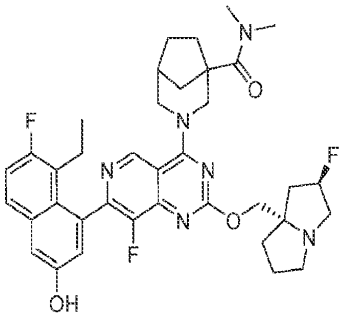
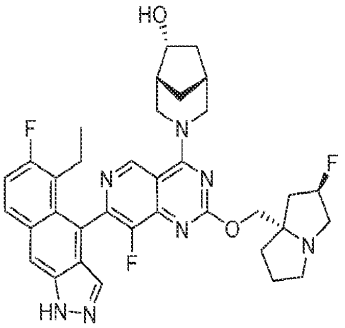
[0265]

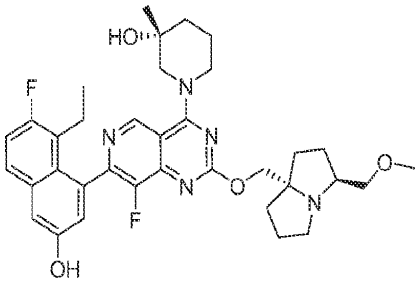
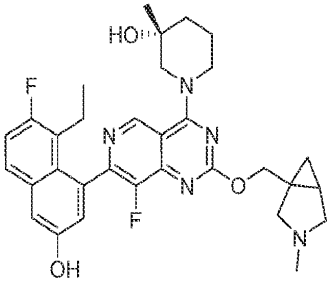

,

,

,

,

,

,

,

,

[0266]

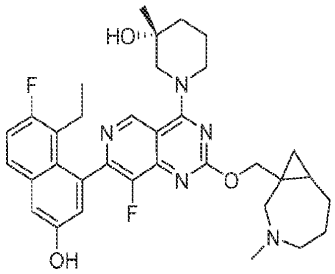
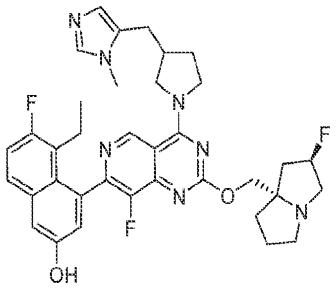
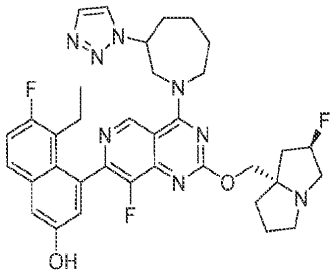
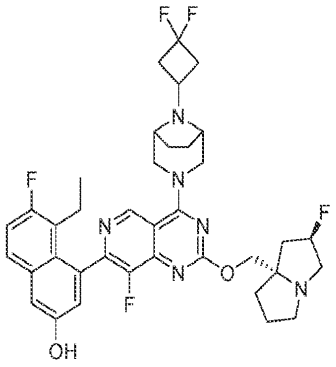
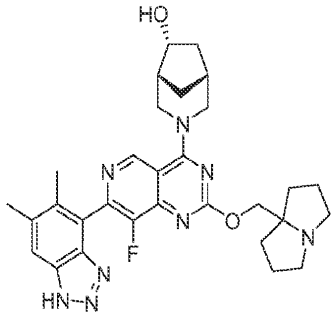
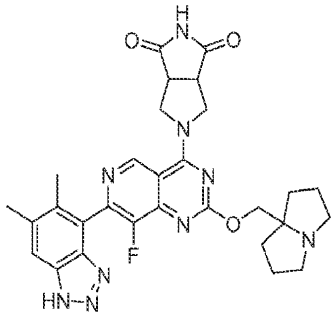
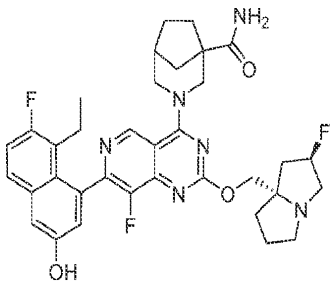
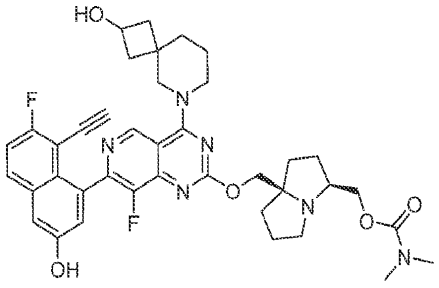

,

,

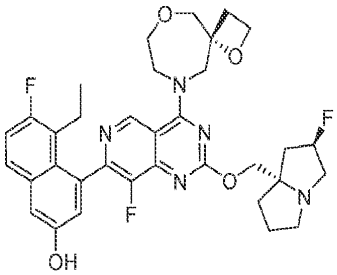
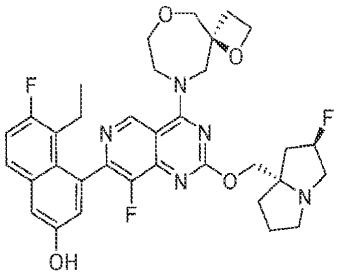
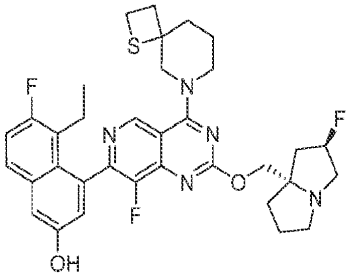
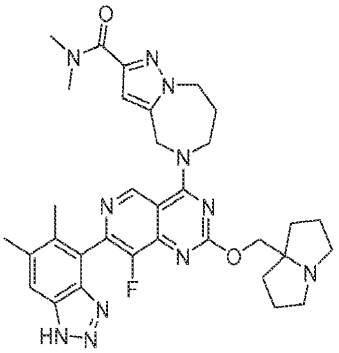
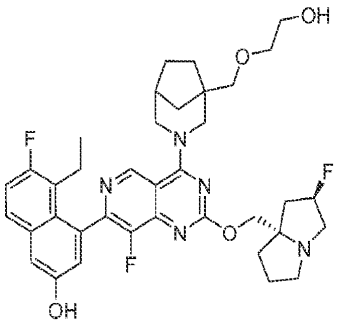
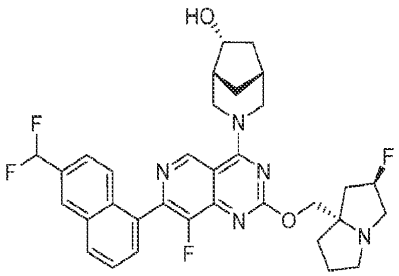
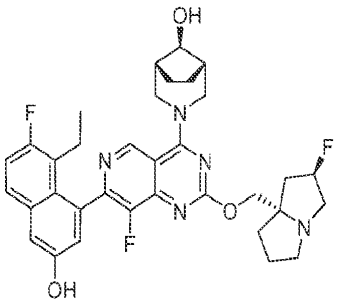
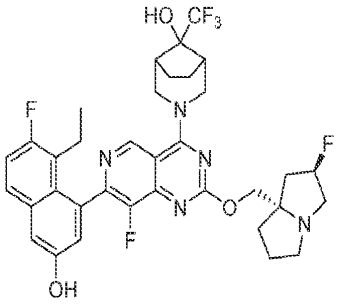

,

,


,

,

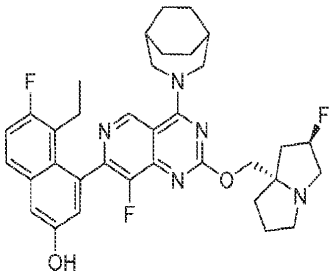
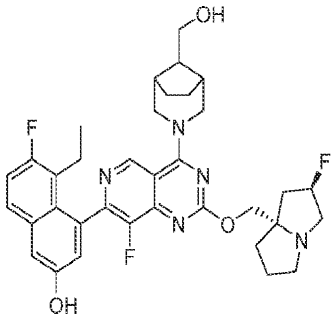
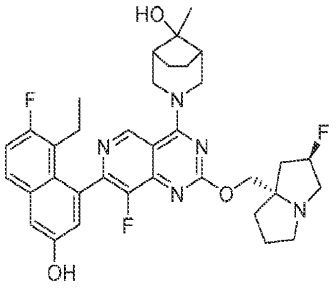
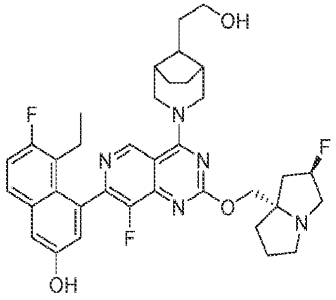
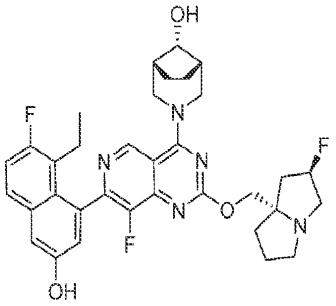
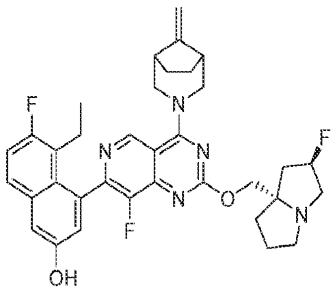
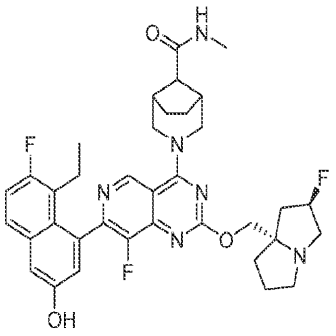
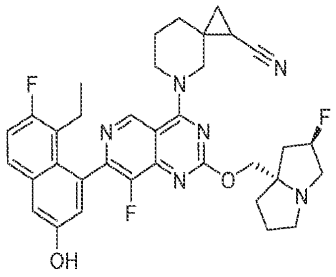

,

,

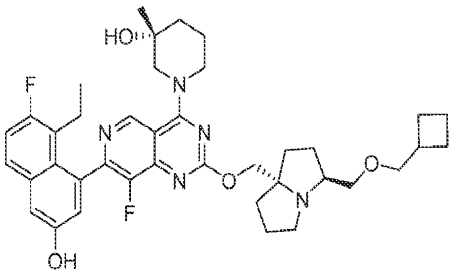
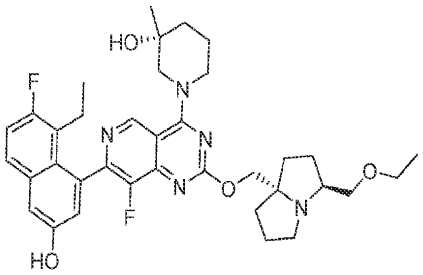
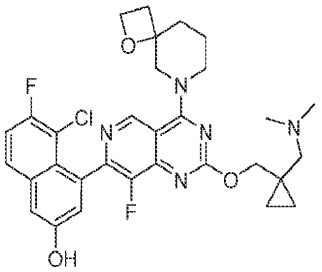
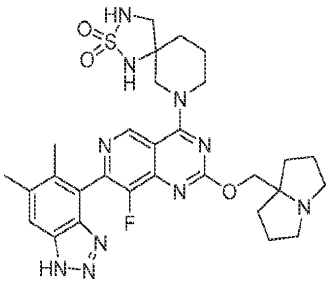
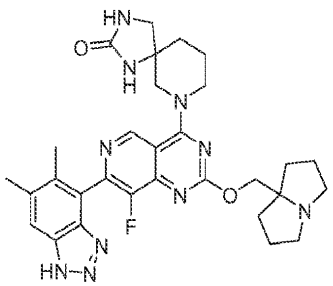
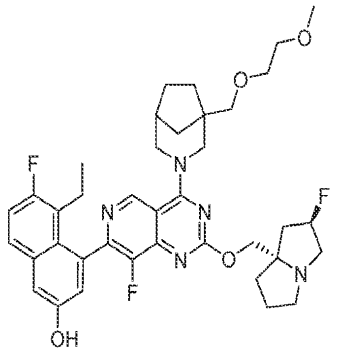
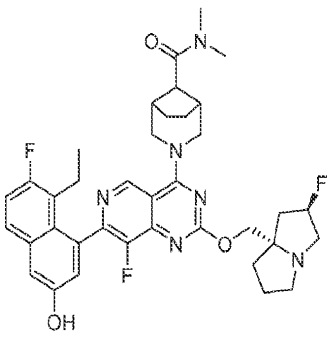
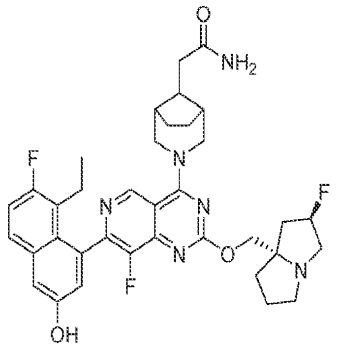
[0267]

[0268] , , , , , , , ,

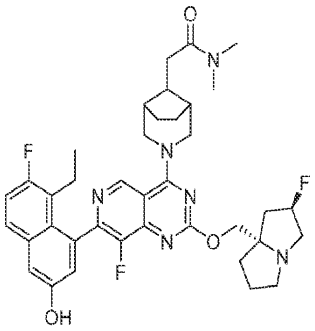
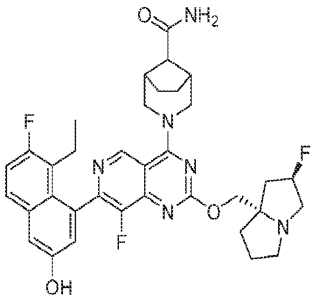

,

,

,

,

,

,

,

,

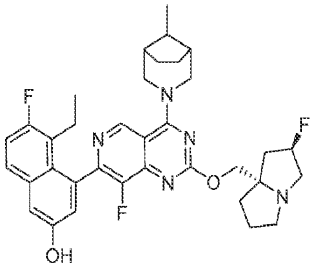
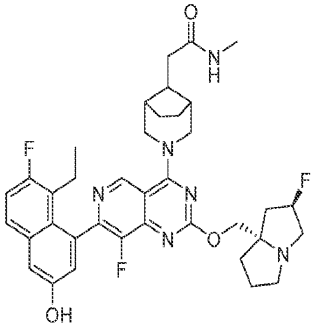
[0269]

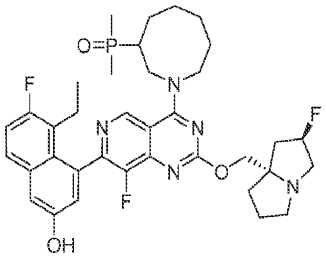
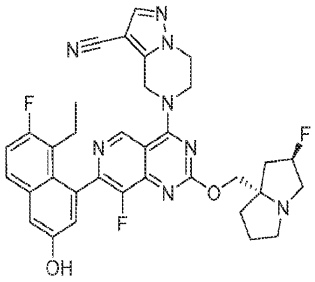
[0270] , , , , , , , ,

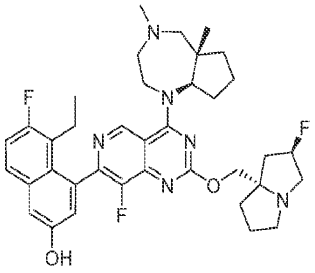
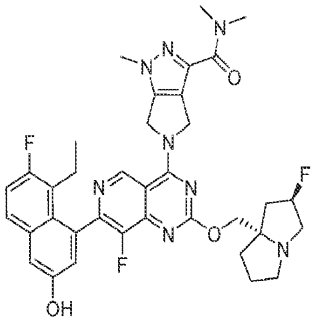

,

,

,

,

,

,

,

,

[0271]

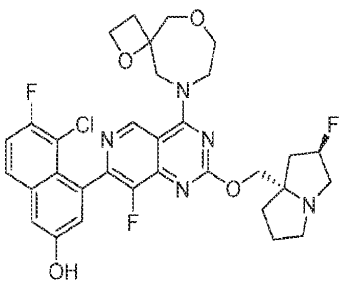
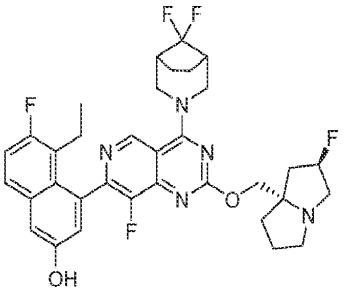
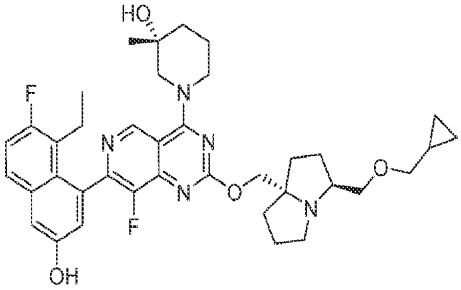
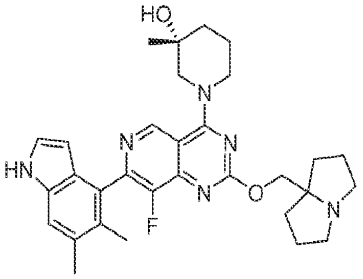
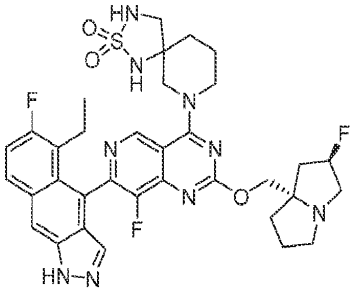
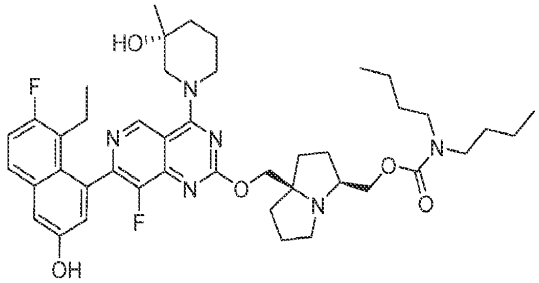
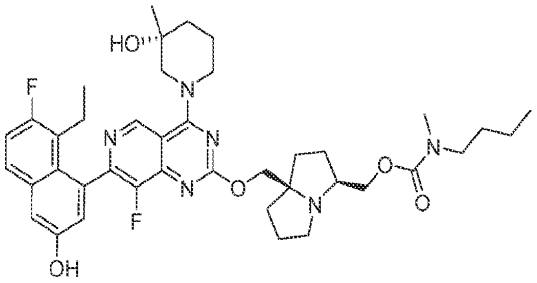
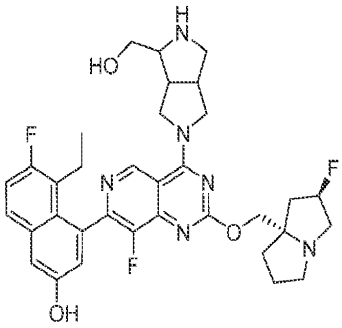

,

,


,

,

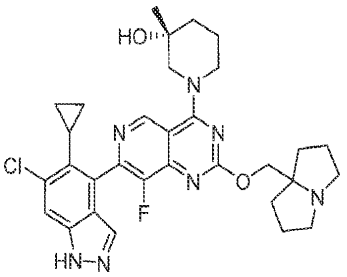
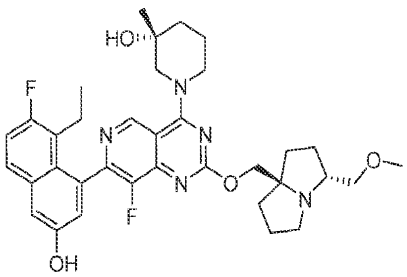
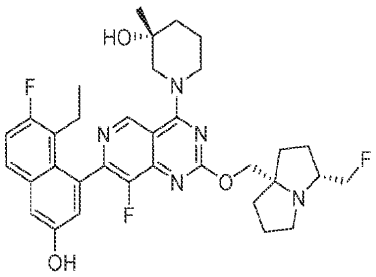
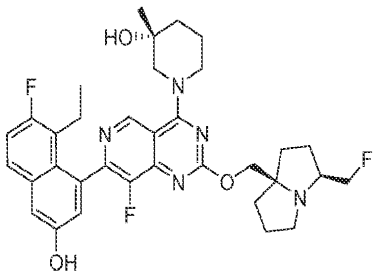
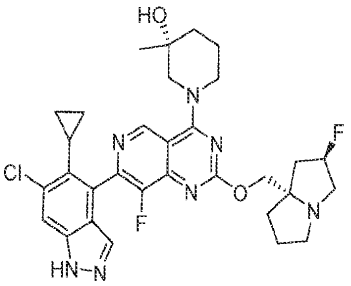
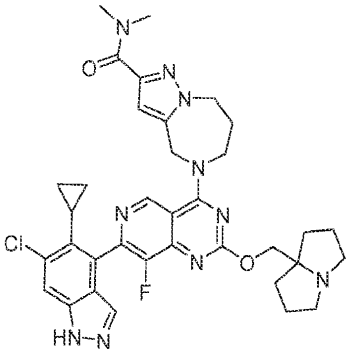
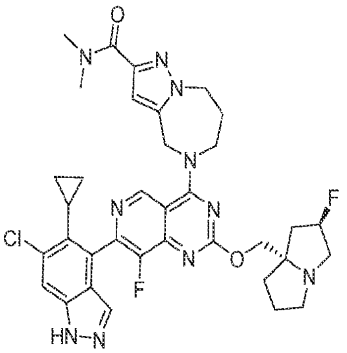
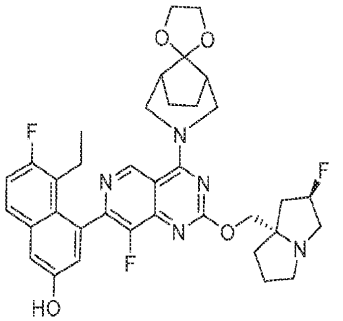

,

,


,

,

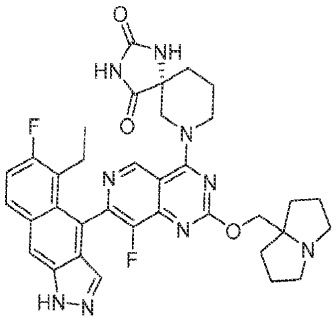
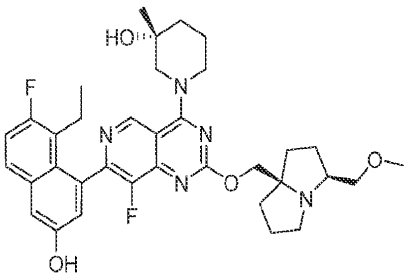
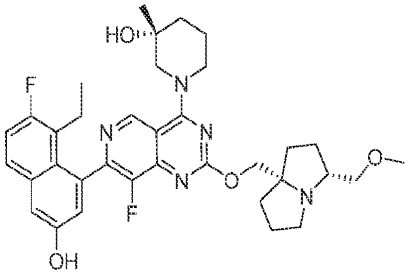
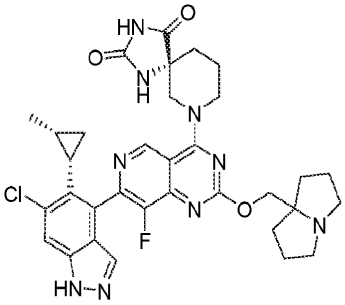
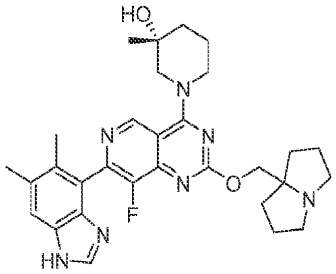
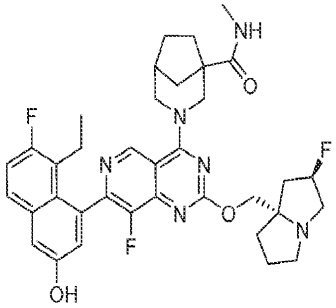
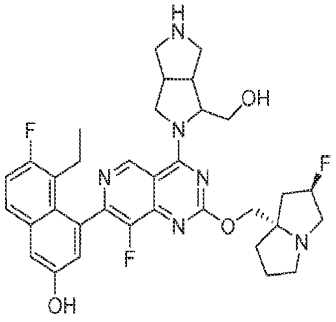
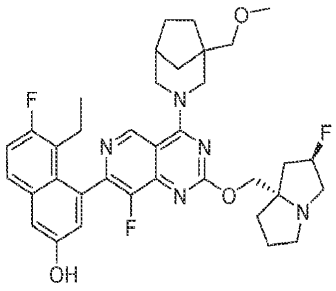
[0272]


,

,

,

,

,

,

,

,

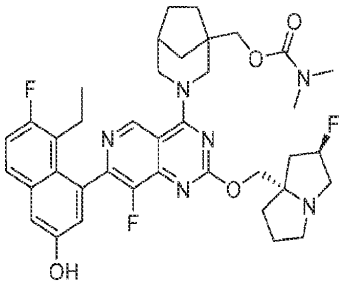
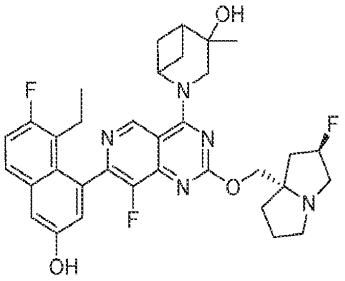
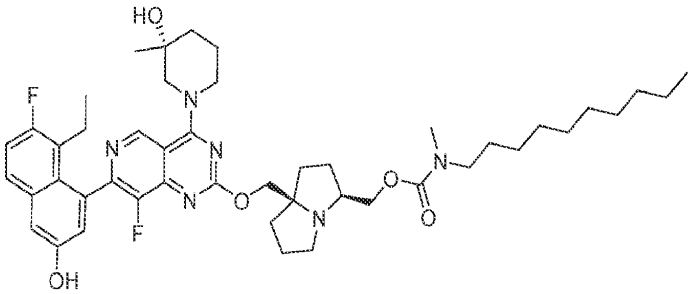
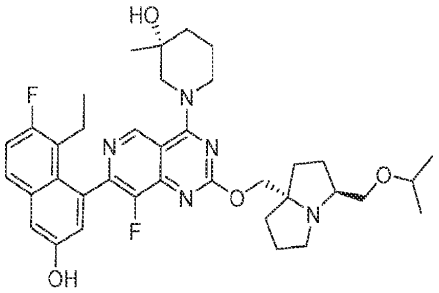
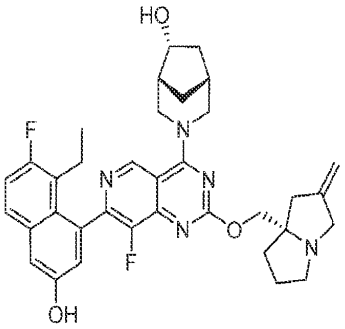
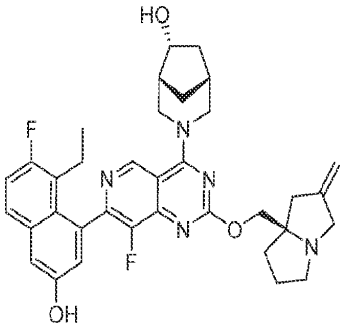
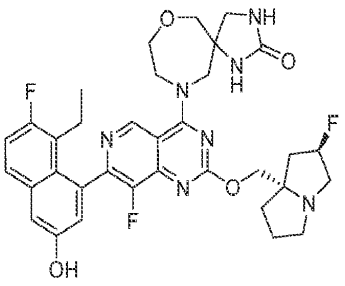
[0273]


,

,

,

,

,

,

,

,

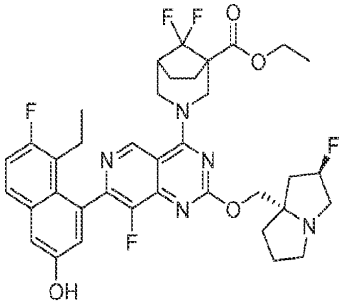
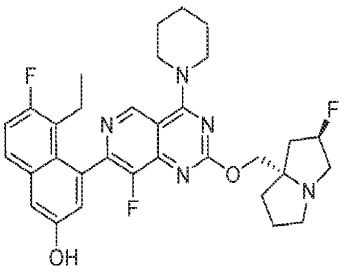
[0274]

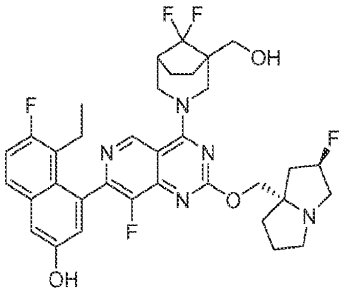
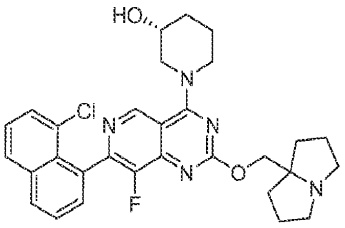

,

,

,

,

,

,

,

,

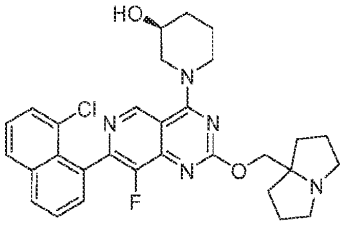
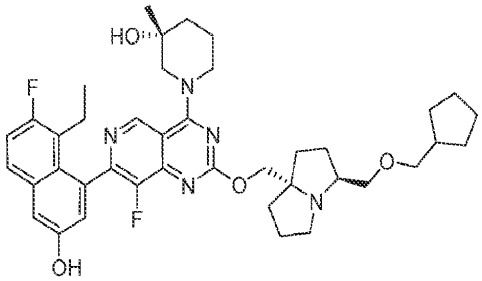
[0275]

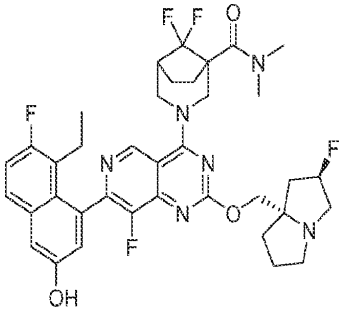
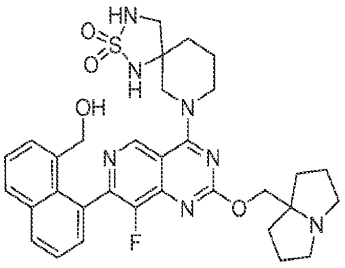

,

,

,

,

,

,

,

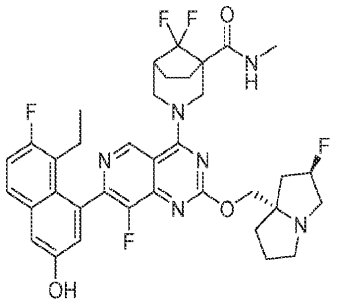
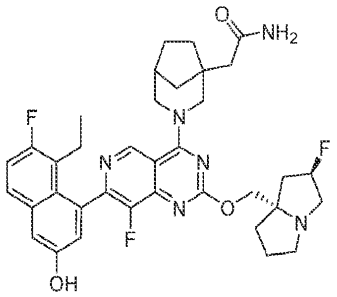
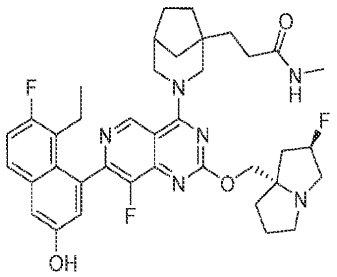
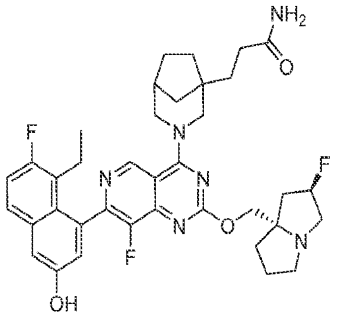
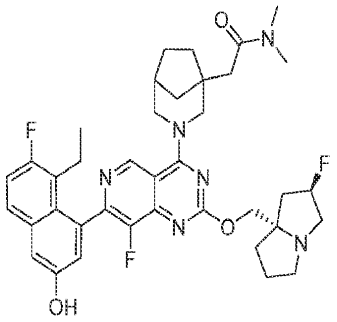
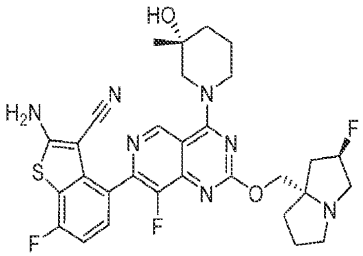
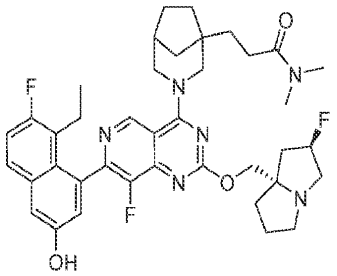
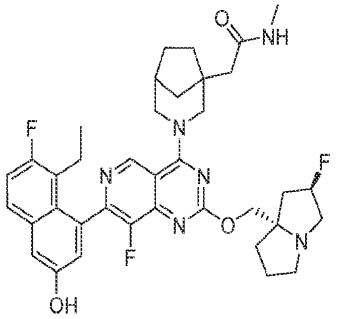
[0276]

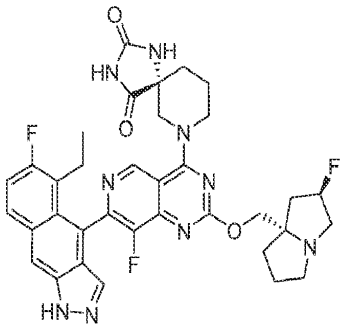
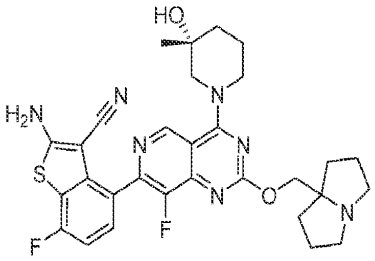
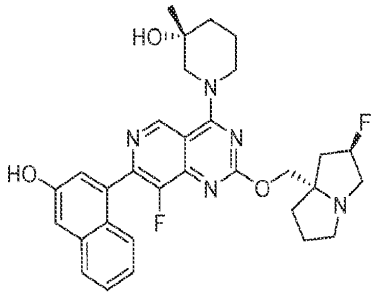
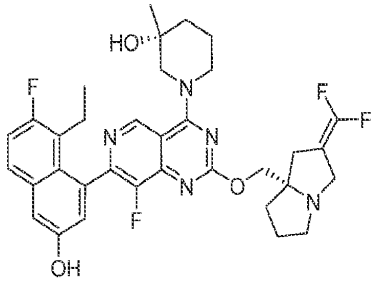
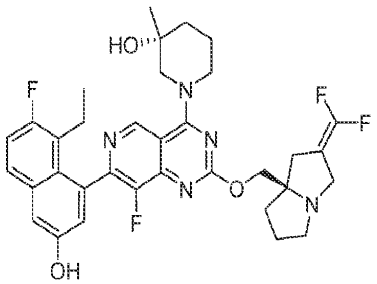
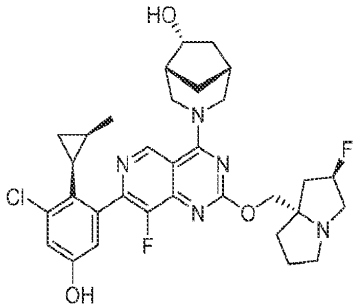
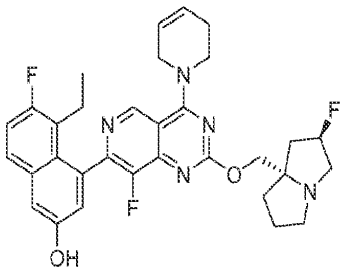
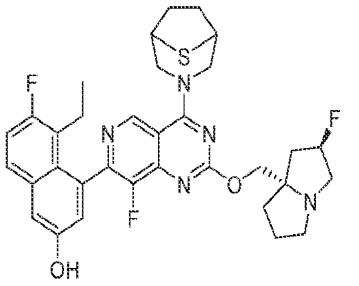

,

,


,

,

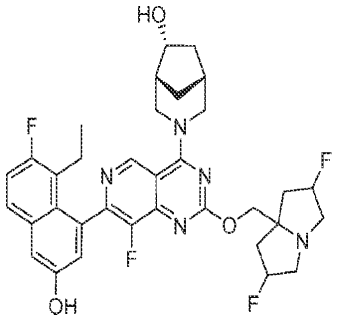
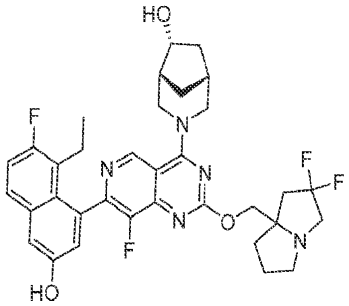
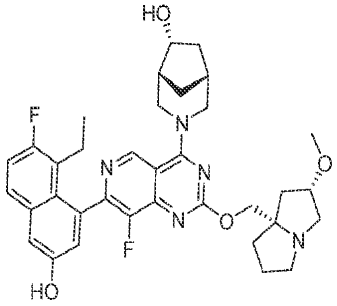
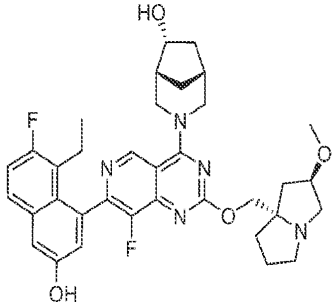
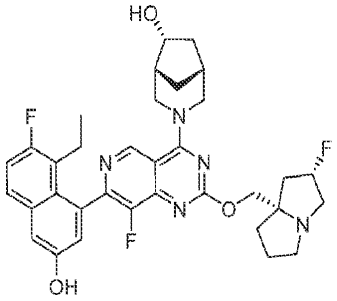
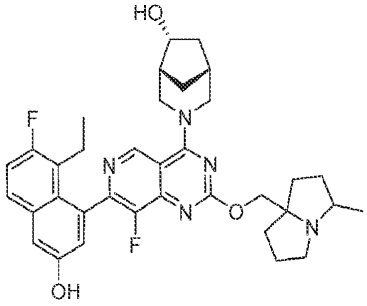
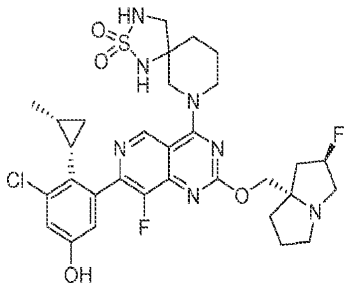
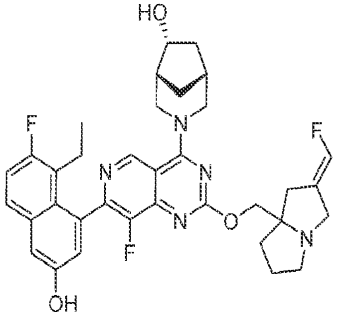

,

,

[0277]

,

,

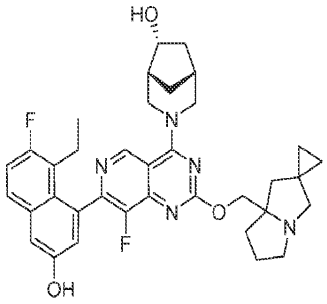
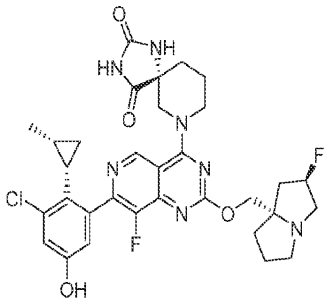
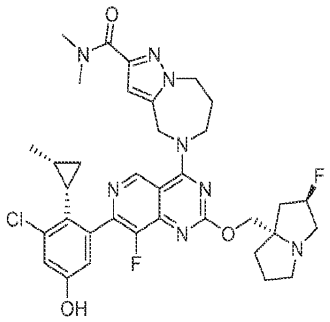
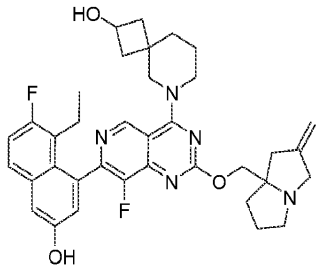
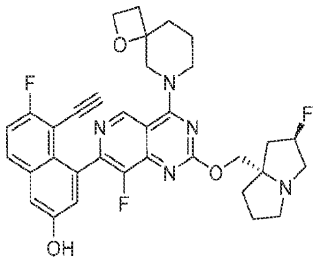
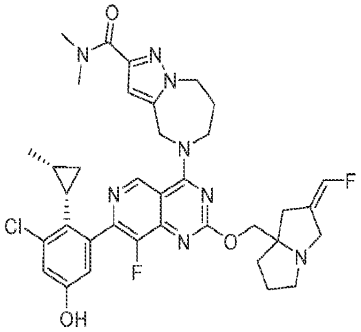
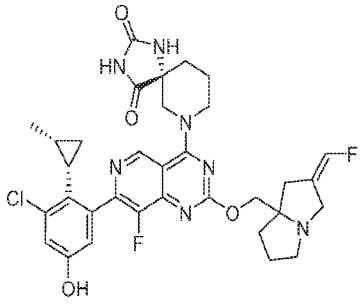
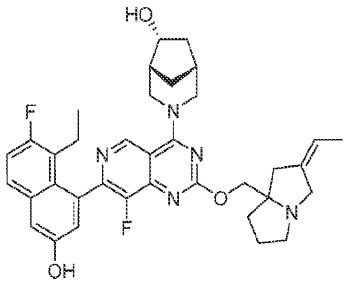
[0278] , , , , , , , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

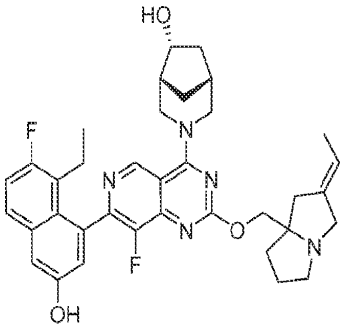
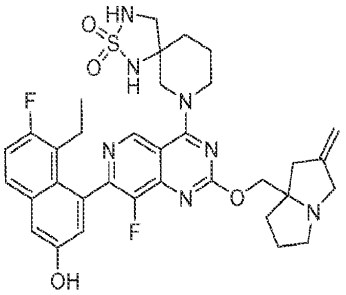
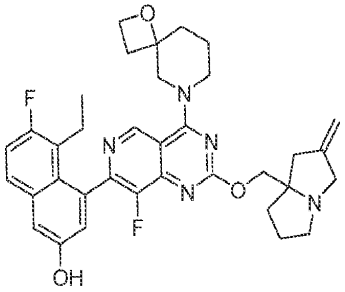
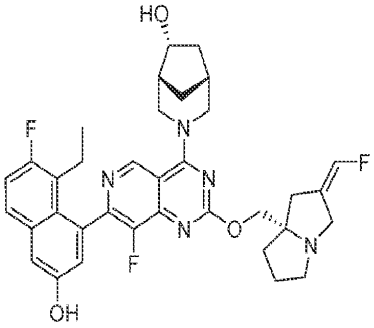
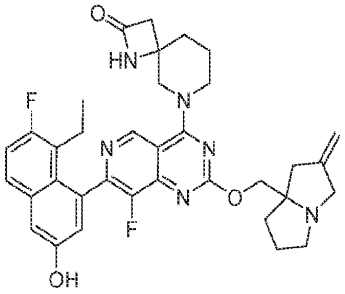
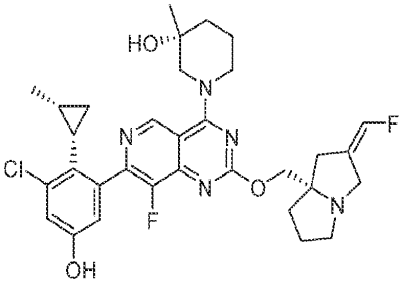
[0279]


,

,

,

,

,

,

,

,

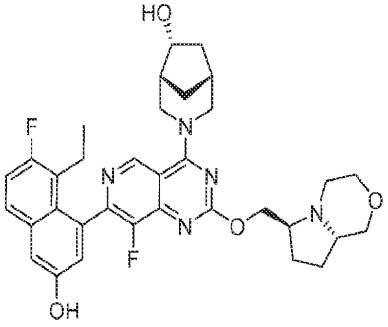
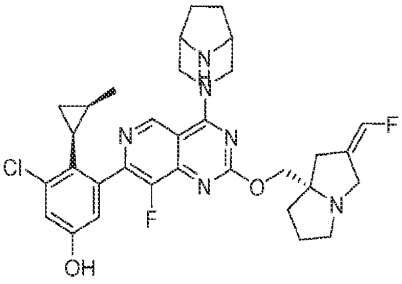
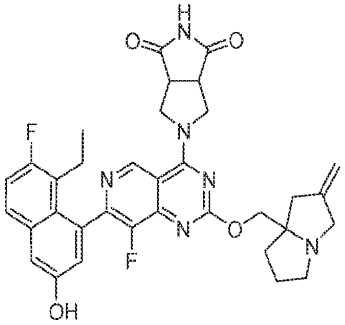
[0280]


,

,

,

,

,

,

,

,

[0281]


,

,

,

,

,

,

[0282]


,

,


[0283]

[0284] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0285] 화학식 I의 화합물의 비제한적인 예는 하기 실시예에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0286] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 상기 화합물의 비스-하이드로클로라이드, 트리스-하이드로클로라이드, 트리플루오로아세트산, 비스-트리플루오로아세트산, 및 트리스-트리플루오르아세트산 염을 포함한다. 화학식 I의

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0287] 약제학적 조성물

[0288] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 야생형 Kras, Kras G12A, Kras G12C, Kras G12D, Kras G12R, Kras G12S, Kras G12V, Kras G13D 및/또는 Kras Q61H 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 당업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제형화될 수 있으며, 제한 없이, 비경구, 복강내, 피내, 심장내, 심실내, 두개내, 뇌척수내, 활액내, 척수강내 투여, 근육내 주사, 유리체내 주사, 정맥내 주사, 동맥내 주사, 경구, 협측, 설하, 경피, 국소, 비강내, 기관내, 직장내, 피하, 및 국소 투여를 포함하는 임의의 경로로 투여하기 위해 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 병원 환경에서 정맥내로 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 경구 경로로 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 약제학적 조성물은 정맥내 주사와 같은 전신 주사에 의해; 또는 주사기를 통한 직접 주사 또는 수술로 부위가 노출되는 경우 해당 부위에 직접 적용하는 것과 같은 관련 부위로의 주사 또는 적용에 의해; 또는 국소 투여에 의해 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0289] 비경구 투여는 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해 이루어질 수 있다. 주사용 약제학적 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있으며, 다회 투여 용기에는 보존제가 첨가되어 있다.

[0290] 제공된 약제학적 조성물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제형은 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 제형은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지를 사용하여 변형될 수 있거나, 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 변형될 수 있다.

[0291] 약제학적 조성물은, 원하는 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여형을 함유할 수 있는 디스펜서 장치를 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이알, 팩 또는 의료 장치로 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 디스펜서 장치는 주입 준비가 된 단회 용량의 액체 제형을 갖는 주사기를 포함할 수 있다. 주사기에는 투여 지침이 첨부될 수 있다.

[0292] 담체의 특성은 투여 경로에 좌우될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는"이라는 용어는 세포, 세포 배양물, 조직, 또는 유기체와 같은 생물학적 시스템과 양립 가능하고, 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 억제제 이외에, 희석제, 충전제, 염, 완충액, 안정화제, 가용화제, 및 당업계에 잘 알려진 기타 물질을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 제형의 제조는, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990]에 기재되어 있다.

[0293] 본원에 사용된 바와 같이, 약제학적으로 허용되는 염이라는 용어는 상기 확인된 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고 원치 않는 독성 효과를 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등)으로 형성된 산 부가염, 및 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설폰산, 나프탈렌디설폰산 및 폴리갈락투론산과 같은 유기산으로 형성된 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화합물은 또한 당업자에게 알려진 약제학적으로 허용되는 4차 염으로서 투여될 수 있으며, 이는 구체적으로 화학식 $-NR+Z^2-$의 4차 암모늄 염을 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 또는 벤질이고, Z^2는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, -O-알킬, 톨루엔설포네이트, 메틸설포네이트, 설포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트(예컨대 벤조에이트, 석시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 포함하는 반대 이온이다.

[0294] 활성 화합물은 치료받는 환자에서 심각한 독성 효과를 야기하지 않으면서 치료학적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제에 포함된다. 일 구현예에서, 상기 언급된 모든 조건에 대한 활성 화합물의 용량은 하루에 약 0.01 내지 300 mg/kg, 예를 들어, 0.1 내지 100 mg/kg이고, 추가 예로서 수용자의 체중 1 킬로그램당 하루에 0.5 내지 약 25 mg의 범위에 있다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체 중 0.01 내지 3% wt/wt의 범위일 것이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 유효 투여량 범위는 전달될 모 화합물의 중량을 기준으로 계산될 수 있다. 유도체가 그 자체로 활성을 나타내는 경우, 유효 투여량은 유도체의 중량을 사용하여 상기와 같이 추정될 수 있거나, 당업자에게 알려진 다른 수단에 의해 추정될 수 있다.

[0295] 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 사용 방법에 사용될 수 있다.

[0296] 사용 방법

[0297] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V 및/또는 KRas Q61H 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 이 방법은 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V 및/또는 Q61H 활성의 억제가 요구되는 세포를 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 접촉은 시험관 내에서 이루어진다. 일 구현예에서, 접촉은 생체 내에서 이루어진다.

[0298] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "접촉하는"은 시험관 내 시스템 또는 생체 내 시스템에서 표시된 모이어티를 합치는 것을 지칭한다. 예를 들어, 야생형 KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H를 본원에서 제공된 화합물과 "접촉시키는" 것은 본원에 제공된 화합물을 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 돌연변이를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 투여하는 것뿐만 아니라, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물을 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 또는 KRas Q61H 돌연변이를 함유하는 세포 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내에 도입하는 것을 포함한다.

[0299] 일 구현예에서, 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 활성의 억제가 요구되는 세포를 유효량의 화학식 I 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시켜 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및 KRas Q61H 중 하나 이상의 활성을 음으로 조절한다.

[0300] 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및 KRas Q61H 중 하나 이상의 활성을 음으로 조절함으로써, 본원에 기재된 방법은 세포 내에서 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 활성이 향상되어 초래되는 원하지 않는 세포 증식을 억제하도록 설계된다. 세포는 특정 치료 용법에 따라 단회 용량 또는 다회 용량으로 접촉되어 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H의 원하는 음성 조절에 영향을 미칠 수 있다. 화합물이 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및 KRas Q61H 중 하나 이상에 결합하는 능력은 아래 실시예 A 및 B에 기재된 것을 포함하여 잘 알려진 방법을 사용하여 시험관 내에서 모니터링될 수 있다. 또한, 세포에서 예시적인 화합물의 억제 활성은, 예를 들어, 아래 실시예 C에 기재된 방법을 사용하여, 예를 들어, 인산화된 ERK의 양의 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 활성 중 하나 이상의 억제를 측정하여 모니터링될 수 있다.

[0301] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0302] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 관련 암을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 환자에서 사용될 수 있으며, 이 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 관련 암은 폐암이다.

[0303] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 폐, 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종 등과 같은 종양을 포함하는 광범위한 암의 치료에 사용될 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종과 같은 종양 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 이러한 화합물은 다음을 치료하는 데 사용될 수 있다: 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종(편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장관: 식도(편평 세포

암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 융모상 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장(선암종, 윌름스 종양(신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 샘모양 종양, 지방종); 간: 간세포암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 뼈: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액양섬유종(chondromyxofibroma), 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종(meningiosarcoma), 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종(송과체종), 다형성 교모세포종, 희소돌기아교세포종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 종양-전 자궁경부 이형성증), 난소(난소 암종(장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 난소고환종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종(배아형 횡문근육종), 난관(암종); 혈액학: 혈액(골수성 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비호지킨 림프종(악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 점, 이형성 모반, 지방종, 맥관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 결장직장암, 직장암 또는 췌장암이다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암이다.

[0304] 환자에게 투여하는 농도 및 경로는 치료할 암에 따라 달라질 것이다. 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약제학적 조성물은 또한 다른 항신생물 화합물, 예를 들어, 화학요법과 공동-투여되거나, 수술 전에 또는 수술 후에 아쥬반트로서 방사선 또는 외과적 개입과 같은 다른 치료와 조합하여 사용될 수 있다.

[0305] 또한, 본원에서는 요법에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0306] 또한, 본원에서는 암의 치료에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0307] 또한, 본원에서는 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H의 억제에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0308] 또한, 본원에서는 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0309] 또한, 본원에서는 암 치료용 약제의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0310] 또한, 본원에서는 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H의 활성 억제용 약물의 제조에서 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0311] 또한, 본원에서는 야생형 KRas 관련 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 관련 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0312] 또한, 본원에서는 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 암이 야생형 KRas 또는 KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D 및/또는 KRas Q61H 돌연변이와 관련이 있는지 결정하는 단계(예를 들어, 규제 기관에서 승인한, 예를 들어, FDA에서 승인한 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음); 및 (b) 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학

적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0313] 당업자는 적합하고 알려져 있고 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 사용하는 생체 내 및 시험관 내 시험 둘 모두 소정의 장애를 치료 또는 예방하는 시험 화합물의 능력을 예측함을 인식할 것이다.

[0314] 당업자는 건강한 환자 및/또는 소정의 장애를 앓고 있는 환자에서의 최초 인간 대상(first-in-human), 용량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상 시험이 임상 및 의학 분야에 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[0315] 반응식 및 실시예

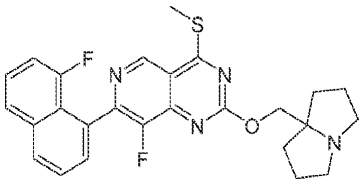
[0316] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 합성 방법 및 반응식을 사용하여 상업적으로 입수 가능한 시약으로부터 제조될 수 있거나, 다른 시약 및 당업자에게 잘 알려진 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 아래에 요약된 반응식 및 실시예에 따라 제조될 수 있다.

[0317] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 공간에서 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체인 입체이성질체 혼합물로서 합성될 수 있다. 화합물은 혼합물로서 사용될 수 있거나, 개별 성분/이성질체는 상업적으로 입수 가능한 시약, 및 당업자에게 잘 알려진 입체이성질체 및 거울상이성질체의 통상적인 단리 방법을 사용하여, 예를 들어, 제조업체의 지침에 따라 CHIRALPAK®(Sigma-Aldrich) 또는 CHIRALCEL®(Diacel Corp) 키랄 크로마토그래피 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 개별 이성질체 또는 거울상이성질체를 제조하기 위해, 광학적으로 순수한 키랄 시약 및 중간체를 사용하여 합성될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 키랄(거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 지시되지 않는 한, 청구범위를 포함하는 명세서에서 본 발명의 화합물을 언급할 때마다, 용어 "화합물"은 모든 키랄(거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

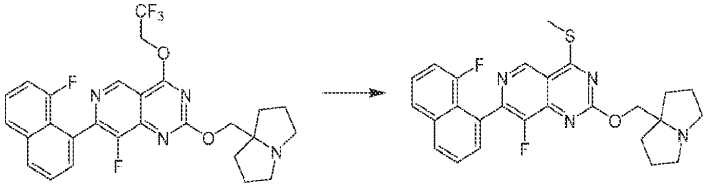
[0318] 본 발명의 화합물은 무수, 용매화 또는 수화 형태일 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0319] 하기 중간체는 본 발명의 특정 구현예를 추가로 예시하고자 하는 것이며, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0320] 중간체 1

[0321] 

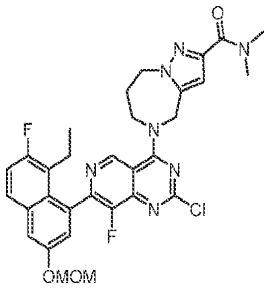
[0322] 8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-4-(메틸티오)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘

[0323] 

[0324] 단계 A. 8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-4-(메틸티오)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: DCM(8 mL) 중 8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaSMe(119 mg, 1.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.22 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.19 (br s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 2H),

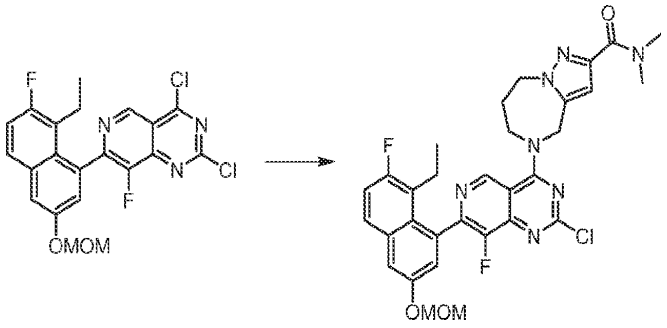
2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 2H). m/z = 479.2.

[0325] 중간체 2



[0326]

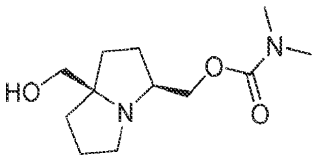
[0327] 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드



[0328]

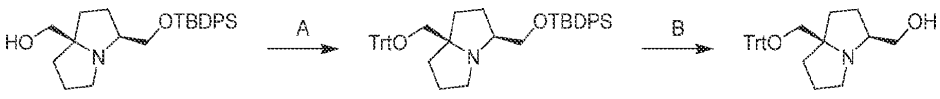
[0329] DCM(50 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(4.55 g, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(3.92 g, 3.0 당량) 및 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(2.0 g, 0.95 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(5.00 g, 78% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.2.

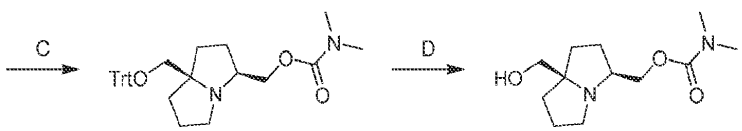
[0330] 중간체 3



[0331]

[0332] ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트





[0333]

[0334] 단계 A. (3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DCM(20 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(2.00 g, 1.0 당량) 및 TEA(1.24 g, 2.5 당량)의 용액에 0℃에서 TrtCl(2.72 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석

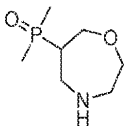
유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 5:1]로 정제하여 표제 화합물(3.40 g, 미정제물)을 무색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 652.5.

[0335] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(20 mL) 중 (3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(3.40 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(7.92 g, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(980 mg, 45% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.53-7.19 (m, 15H), 3.52-3.24 (m, 2H), 2.96-2.60 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.82-1.49 (m, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 414.2.

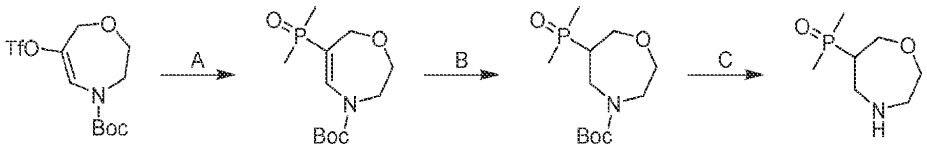
[0336] 단계 C. ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: THF(20 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(930 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(360 mg, 60% 순도, 4.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 디메틸카르밤산 클로라이드(484 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 83% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 485.3.

[0337] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DCM(5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(620 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1.46 g, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물에 MeOH(5 mL) 및 $NaHCO_3$(300 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피[Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 2:1 내지 0:1, 에틸 아세테이트/MeOH 12:1]로 정제하여 표제 화합물(220 mg, 71% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 4.00 (dq, J = 6.0, 10.8 Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 6H), 2.80 (td, J = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 2.09-1.46 (m, 8H).

[0338] 중간체 4

[0339] 

[0340] 디메틸(1,4-옥사제판-6-일)포스핀 옥사이드

[0341] 

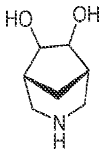
[0342] 단계 A: tert-부틸 6-(디메틸포스포릴)-2,3-디하이드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트: MeCN(10 mL) 중 tert-부틸 6-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-2,3-디하이드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트(350 mg, 1 당량), 메틸포스포노일메탄(86.5 mg, 1.1 당량), Pd(PPh3)$_4$(58.2 mg, 0.05 당량), Et_3N(204 mg, 2 당량) 및 메틸포스포노일메탄(86.5 mg, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 12% 내지 42%, 9분)로 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.35 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.99-3.84 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

[0343] 단계 B tert-부틸 6-(디메틸포스포릴)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트: MeOH(1.0 mL) 중 tert-부틸 6-(디메틸

포스포릴)-2,3-디하이드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량), Pd/C(50 mg, 60% 순도, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(20 mL)로 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(100 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

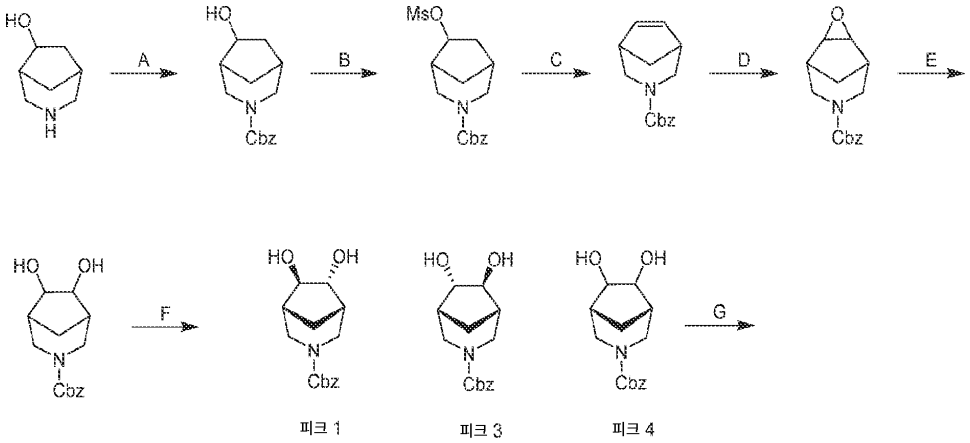
[0344] 단계 C 디메틸(1,4-옥사제판-6-일)포스핀 옥사이드: DCM(2.0 mL) 중 tert-부틸 6-(디메틸포스포릴)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(411 mg, 10.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(50 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

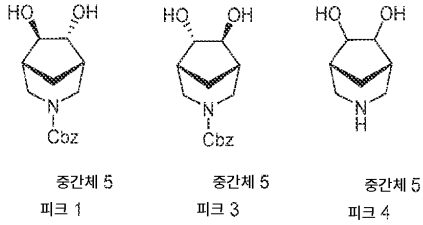
[0345] 중간체 5



[0346]

[0347] 세 가지 이성질체 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올(입체화학은 임의로 할당되었음)





[0348]

[0349] 단계 A. 벤질 6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트 EtOAc(54.0 mL) 및 물(36.0 mL) 중 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(4.50 g, 1.0 당량) 및 $NaHCO_3$(11.9 g, 4.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 벤질 카르보노클로리데이트(8.45 g, 1.4 당량) 및 TBAB(1.14 g, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1 내지 에틸 아세테이트/메탄올 30:1)로 정제하여 표제 화합물(8.30 g, 90% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0350] 단계 B. 벤질 6-((메틸설포닐)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: 피리딘(70 mL) 중 벤질 6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(7.50 g, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 메탄설포닐 클로라이드(5.84 g, 1.8 당량)를 적가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(10 g, 94% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0351] 단계 C. 벤질 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-6-엔-3-카르복실레이트: 2,3,5-트리메틸피리딘(25 mL) 중 벤질 6-((메틸설포닐)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(9.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 DBU(12.1 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 170℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl(15 mL)로

산성화하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $NaHCO_3$(10 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(3.37 g, 51% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.40-7.28 (m, 5H), 6.02-5.91 (m, 2H), 5.12 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H).

[0352] 단계 D. 벤질 3-옥사-7-아자트리사이클로[3.3.1.02,4]노난-7-카르복실레이트: DCM(70 mL) 중 벤질 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-6-엔-3-카르복실레이트(3.47 g, 1.0 당량)의 혼합물에 m-CPBA(6.15 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3(70 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, DCM(2 × 70 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 20/1 내지 3/1)로 정제하여 표제 화합물(2.50 g, 61% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.43-7.30 (m, 5H), 5.19-5.08 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 1H).

[0353] 단계 E. 벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: THF(35 mL) 중 벤질 3-옥사-7-아자트리사이클로[3.3.1.02,4]노난-7-카르복실레이트(2.50 g, 1.0 당량)의 혼합물에 H_2SO_4(물 중 2 M, 72.3 mL, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙욕 하에 40% NaOH로 염기성화하고, EtOAc(4 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm; A: 물(TFA); B: ACN; B%: 20분에 걸쳐 14% 내지 44%]로 정제하였다. 원하는 분획을 고체 K_2CO_3으로 중화시키고, EtOAc(4 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(1.1 g, 37% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; SFC: Chiralpak AD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40%의 IPA(0.05% DEA), t_R:1.411분, 1.468분, 1.599분, 1.707분; LCMS (ESI, M+23): m/z = 278.0.

[0354] 단계 F. 벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트의 이성질체: 벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(1.1 g)를 SFC[Daicel Chiralpak AD 250 mm × 30 mm, 10 μm; 이동상: (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ IPA); B%: 30% 내지 30%, C8. 4; 244분]로 분리하였다. 4개의 피크를 얻었다. 피크 2에 대한 충분한 순도가 달성되지 않았다. SFC: Chiralpak AD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40%의 IPA(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R: 1.713분. (입체화학은 임의로 할당되었음)

[0355] 무색 오일로서 (1R,5S,6R,7R)-벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(피크 1, 260 mg, 23% 수율).

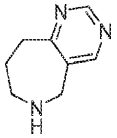
[0356] 무색 오일로서 (1R,5S,6S,7S)-벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(피크 3, 260 mg, 23% 수율).

[0357] 무색 오일로서 (1R,5S)-벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(피크 4, 230 mg, 20% 수율).

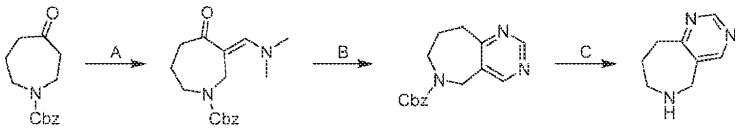
[0358] 단계 G. 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올의 이성질체, 중간체 5 피크 1: MeOH(1.5 mL) 중 (1R,5S,6S,7S)-벤질 6,7-디하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(80.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 분위기 하에 Pd/C(30 mg, 10% 순도, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 수회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 중간체 5 피크 1(58.0 mg, 94% 수율)을 백색 고체로서 얻었다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 144.2.

[0359] 중간체 5 피크 3 및 중간체 5 피크 4는 단계 G에 기재한 것과 동일한 절차를 사용하여 얻었다.

[0360] 중간체 6

[0361] 

[0362] 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[5,4-c]아제핀

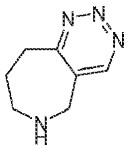
[0363] 

[0364] 단계 A. (E)-벤질 3-((디메틸아미노)메틸렌)-4-옥소아제판-1-카르복실레이트: DMF-DMA(50 mL) 중 벤질 4-옥소아제판-1-카르복실레이트(10 g, 1.0 당량)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(12.0 g, 미정제물)을 갈색 오일로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

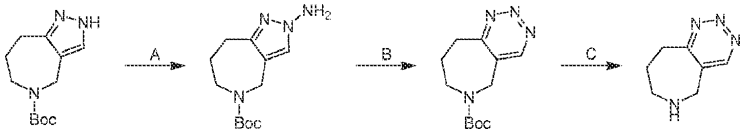
[0365] 단계 B. 벤질 8,9-디하이드로-5H-피리미도[5,4-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트: EtOH(70 mL) 중 포름이미드아미드(2.46 g, 1.1 당량, AcOH)의 용액에 EtONa(4.39 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. (E)-벤질 3-((디메틸아미노)메틸렌)-4-옥소아제판-1-카르복실레이트(6.50 g, 1.0 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 200 × 40 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(5.60 mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 284.0.

[0366] 단계 C. 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[5,4-c]아제핀: MeOH(0.5 mL) 중 벤질 8,9-디하이드로-5H-피리미도[5,4-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 Pd/C(300 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(150 mg, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0367] 중간체 7

[0368] 

[0369] 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,3]트리아지노[5,4-c]아제핀

[0370] 

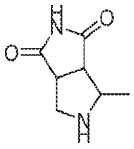
[0371] 단계 A. tert-부틸 2-아미노-4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트: DMF(60 mL) 중 tert-부틸 4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트(2.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(4.05 g, 5.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 황산수소아미노(2.86 g, 3.0 당량)를 0℃에서 혼합물에 나누어 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(200 mL)로 조심스럽게 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 20분에 걸쳐 14% 내지 44%)로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-55, M+1): m/z =196.8, 252.9.

[0372] 단계 B. tert-부틸 8,9-디하이드로-5H-[1,2,3]트리아지노[5,4-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트: DCM(3 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 tert-부틸 2-아미노-4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 $NaIO_4$(254 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(10 mL)으로 켄칭하고, DCM(2 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다;. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15-8.94 (m, 1H), 4.48 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 2H), 1.34-1.22 (m,

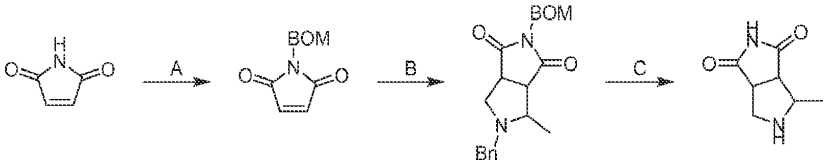
9H).

[0373] 단계 C. 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,3]트리아지노[5,4-c]아제핀: HCOOH(1 mL) 중 tert-부틸 8,9-디하이드로-5H-[1,2,3]트리아지노[5,4-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트(60.0 mg, 1.0 당량)의 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(50 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 151.2.

[0374] 중간체 8

[0375] 

[0376] 4-메틸테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온

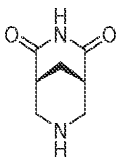
[0377] 

[0378] 단계 A. 1-((벤질옥시)메틸)-1H-피롤-2,5-디온: THF(100 mL) 중 피롤-2,5-디온(5.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DIPEA(20.0 g, 3.0 당량) 및 ((클로로메톡시)메틸)벤젠(16.1 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(4.00 g, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.33-7.28 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.54 (s, 2H).

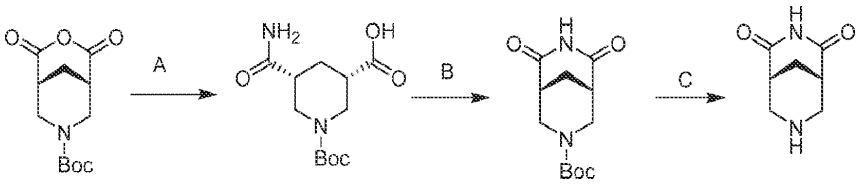
[0379] 단계 B. 5-벤질-2-((벤질옥시)메틸)-4-메틸테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온: THF(100 mL) 중 1-((벤질옥시)메틸)-1H-피롤-2,5-디온(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 N-벤질-1-(트리메틸실릴)메탄아민(1.78 g, 2.0 당량) 및 아세트알데히드(1.01 g, 40% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(225 mg, 13% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.26-7.09 (m, 10H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0380] 단계 C. 4-메틸테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온: _에탄올(8 mL) 중 5-벤질-2-((벤질옥시)메틸)-4-메틸테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온(400 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 $NH_3 \cdot MeOH$(12 M, 4 mL, 44 당량) 및 $Pd(OH)_2/C$(50.0 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(50 Psi) 하에 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 15분에 걸쳐 1% 내지 25%]로 정제하여 표제 화합물(159 mg, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 8.20 (br s, 1H), 3.43-3.11 (m, 3H), 3.06-2.61 (m, 3H), 1.15-0.99 (m, 3H).

[0381] 중간체 9

[0382] 

[0383] (1R,5S)-3,7-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-2,4-디온

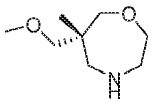
[0384] 

[0385] 단계 A. (3S,5R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-카르바모일피페리딘-3-카르복실산: $NH_3.H_2O$(32.5 g, 260 mmol, 35.7 mL, 28.0% 순도, 132 당량) 중 tert-부틸 (1R,5S)-2,4-디옥소-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트(500 mg, 1.96 mmol, 1.00 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 (3S,5R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-카르바모일피페리딘-3-카르복실산(450 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

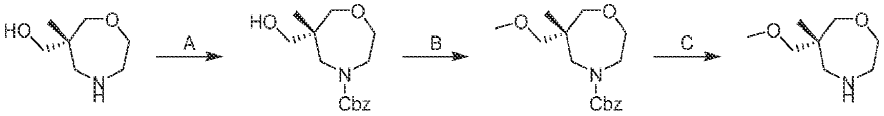
[0386] 단계 B. tert-부틸 (1R,5S)-6,8-디옥소-3,7-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-3-카르복실레이트: THF(10.0 mL) 중 (3S,5R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-카르바모일피페리딘-3-카르복실산(3.30 g, 12.1 mmol, 1.00 당량)의 용액에 CDI(7.86 g, 48.5 mmol, 4.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(20 mL)에 부은 다음, pH가 4로 조정될 때까지 1 N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 DCM(10.0 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 25℃에서 30분 동안 MTBE(3 V)로 분쇄하여 생성물인 화합물 **7**(mmol, 14.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ10.9 (s, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 3.30 - 2.27 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

[0387] 단계 C. (1R,5S)-3,7-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-2,4-디온: DCM(2.50 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-6,8-디옥소-3,7-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-3-카르복실레이트(250 mg, 983 μmol, 1.00 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(673 mg, 5.90 mmol, 437 μL, 6.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 25℃에서 40분 동안 EtOAc(10.0 ml)로 분쇄하여 (140 mg, 889 μmol, 90.4% 수율, 98.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 155.1 $(M+H)^+$

[0388] 중간체 10

[0389] 

[0390] (R)-6-(메톡시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판

[0391] 

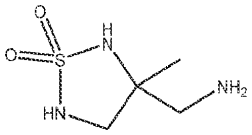
[0392] 단계 A. (R)-벤질 6-(하이드록시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트: EtOAc(4 mL) 및 H_2O(4 mL) 중 [(6R)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-일]메탄올 (300 mg, 1.0 당량), CbzCl(881 mg, 2.5 당량), K_2CO_3(857 mg, 3.0 당량)의 혼합물을 28℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 15 mL(5 mL × 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 3:1)로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(300 mg, 44% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.44-7.26 (m, 5H), 5.16-5.11 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 3H) LCMS (ESI, M+1): m/z = 280.2.

[0393] 단계 B. (R)-벤질 6-(메톡시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트: THF(8 mL) 중 벤질 (6R)-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(85.9 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, CH_3I(305 mg, 2.0 당량)를 적가하고, 혼합

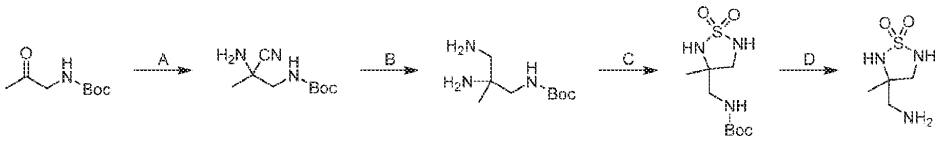
물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(3 mL)로 켄칭하고, 여과하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.44-7.26 (m, 5H), 5.20 -5.08 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 3H), 3.63-3.51 (m, 5H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 0.87 (br d, J = 18.0 Hz, 3H) LCMS (ESI, M+1): m/z = 294.1

[0394] 단계 C. (R)-6-(메톡시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판: MeOH(5 mL) 중 벤질 (6R)-6-(메톡시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트(50 mg, 1.0 당량), Pd/C(10 mg, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 H_2 분위기(15 psi) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제물(20 mg, 74% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.70-3.40 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (br s, 2H), 3.06-2.35 (m, 4H), 0.95 - 0.88 (m, 3H)

[0395] 중간체 11

[0396] 

[0397] 3-(아미노메틸)-3-메틸-1,2,5-티아디아졸리딘 1,1-디옥사이드

[0398] 

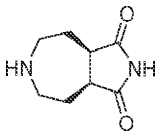
[0399] 단계 A. tert-부틸 (2-아미노-2-시아노프로필) 카르바메이트: MeOH(10 mL) 중 tert-부틸(2-옥소프로필)카르바메이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 Ti(i-PrO)$_4$(1.64 g, 1.0 당량) 및 NH_3·MeOH(7.00 M, 2.0 당량)를 첨가하였다. TMSCN(1.15 g, 2.0 당량)을 0℃에서 생성된 혼합물에 적가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 여과하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d6) δ = 7.16 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (s, 3H).

[0400] 단계 B. tert-부틸 (2,3-디아미노-2-메틸프로필)카르바메이트: MeOH(2 mL) 및 NH3·MeOH(0.5 mL) 중 tert-부틸(2-아미노-2-시아노프로필)카르바메이트(200 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 라니-Ni(257 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 분위기 하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(80.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0401] 단계 C. tert-부틸 ((3-메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-3-일)메틸)카르바메이트: 피리딘(3 mL) 중 tert-부틸 (2,3-디아미노-2-메틸프로필)카르바메이트(80.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 피리딘(3 mL) 중 설파미드(37.8 mg, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 115℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 TLC(디클로로메탄/메탄올 10:1)로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 19% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d6) δ = 7.06 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.22 (br dd, J = 7.6, 11.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.16 (s, 3H).

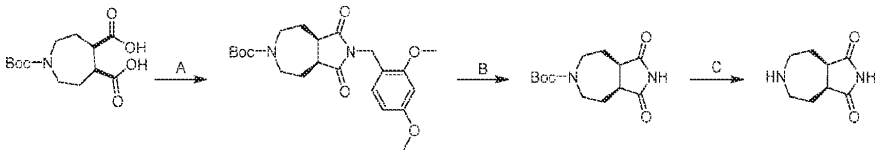
[0402] 단계 D. 3-(아미노메틸)-3-메틸-1,2,5-티아디아졸리딘 1,1-디옥사이드: 디클로로메탄(0.5 mL) 중 tert-부틸 ((3-메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-3-일)메틸)카르바메이트(40 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·디옥산(4 M, 1 mL 1.0 당량)을 적가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(30.0 mg, 미정제물, HCl)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0403] 중간체 12



[0404]

[0405] (3aR,8aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-1,3(2H,3aH)-디온



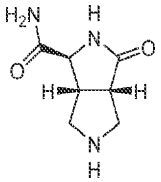
[0406]

[0407] 단계 A. (3aR,8aS)-tert-부틸 2-(2,4-디메톡시벤질)-1,3-디옥소옥타하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-6(2H)-카르복실레이트: MeCN(5 mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐아제판-4,5-디카르복실산(500, 1.0 당량)의 용액에 20℃에서 디(1H-이미다졸-1-일)메타논(564 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, (2,4-디메톡시페닐)메탄아민(291 mg, 1.0 당량)을 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 69% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-55): m/z = 419.2

[0408] 단계 B. (3aR,8aS)-tert-부틸 1,3-디옥소옥타하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-6(2H)-카르복실레이트: ACN(5 mL) 중 tert-부틸 (3aR,8aS)-2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소-3a,4,5,7,8,8a-헥사하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-6-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 물(0.5 mL) 중 CAN(262 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 염수(10 mL × 2)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 39% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.07 (br s, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.30 (ddd, J = 6.0, 8.0, 14.2 Hz, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.56-2.35 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 9H).

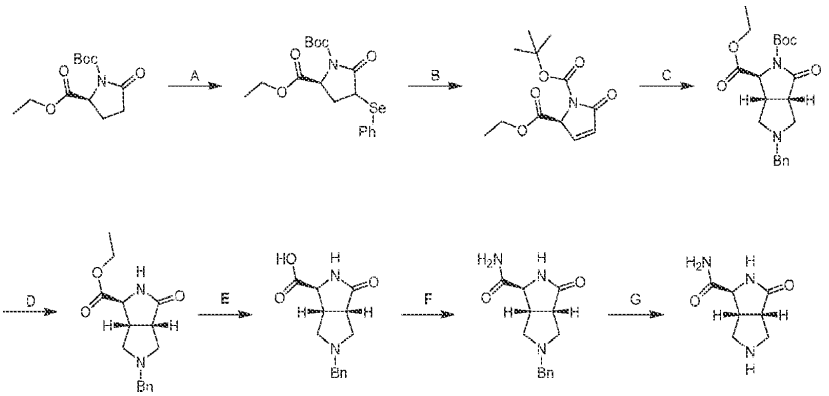
[0409] 단계 C. (3aR,8aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-1,3(2H,3aH)-디온: DCM(1.5 mL) 중 tert-부틸 (3aR,8aS)-1,3-디옥소-3a,4,5,7,8,8a-헥사하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-6-카르복실레이트(25 mg, 1.0 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(770 mg, 72.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(25 mg, 95% 수율, TFA)을 백색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 169.2

[0410] 중간체 13A



[0411]

[0412] (1S,3aS,6aR)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복사미드

[0413] 

[0414] 단계 A. (2S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소-4-(페닐셀라닐)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: THF(40 mL) 중 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(2.00 g, 1.0 당량)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS(1 M, 8.55 mL, 1.1 당량)를 적가하였다. 혼합물을 N2 분위기 하에 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10 mL) 중 페닐 하이포브로모셀레노이트(2.20 g, 1.2 당량)의 용액을 -78℃에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 N2 분위기 하에 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 포화 염화암모늄 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 역상 MPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(0.80 g, 25% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.64 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 8.0, 8.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 7.2, 8.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.43 (m, 9H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 4H).

[0415] 단계 B: (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소-1H-피롤-1,2(2H,5H)-디카르복실레이트: THF(40 mL) 중 (2S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소-4-(페닐셀라닐)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(2.00 g, 1.0 당량)의 용액에 H2O2(1.15 g, 30% 순도, 2.1 당량)를 서서히 적가하였다. 생성된 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 역상 MPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(720 mg, 58% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.09 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.26 (dq, J = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0416] 단계 C. (1S,3aS,6aR)-2-tert-부틸 1-에틸 5-벤질-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,2(1H)-디카르복실레이트: DCM(3 mL) 중 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소-1H-피롤-1,2(2H,5H)-디카르복실레이트(450 mg, 1.0 당량)의 용액에 DCM(5 mL) 중 TFA(80.4 mg, 0.4 당량)의 용액을 첨가하였다. 이어서, DCM(2 mL) 중 N-(메톡시메틸)-1-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)메탄아민(1.26 g, 3.0 당량)을 0℃에서 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 역상 MPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(460 mg, 67% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 7.34 - 7.23 (m, 5H), 4.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.94 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0417] 단계 D. (1S,3aS,6aR)-에틸 5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복실레이트: EtOAc(2 mL) 중 (1S,3aS,6aR)-2-tert-부틸 1-에틸 5-벤질-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,2(1H)-디카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 10 mL, 51.8 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(220 mg, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 289.0.

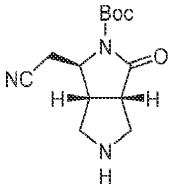
[0418] 단계 E. (1S,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복실산: MeOH(9 mL) 중

(1S,3aS,6aR)-에틸 5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복실레이트(220 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaOH 수용액(1 M, 3.05 mL, 4.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 부은 다음, 혼합물의 pH를 포름산으로 5로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 7.45 - 7.37 (m, 5H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 261.0.

[0419] 단계 F. (1S,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복사미드: DMAc(1 mL) 중 (1S,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복실산(90.0 mg, 1.0 당량, FA 염) 및 NH_4Cl(47.2 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 PYBROP(164 mg, 1.2 당량) 및 TEA(89.2 mg, 3.0 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N2 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. MeOH(1 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% NH3.H2O 조건]로 직접 정제하여 표제 화합물(21.0 mg, 28% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.53 - 7.28 (m, 5H), 6.56 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.75 - 5.48 (m, 1H), 3.88 (s,1H), 3.70 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 1H), 3.22 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.86 (m, 3H), 2.61 - 2.38 (m, 2H).

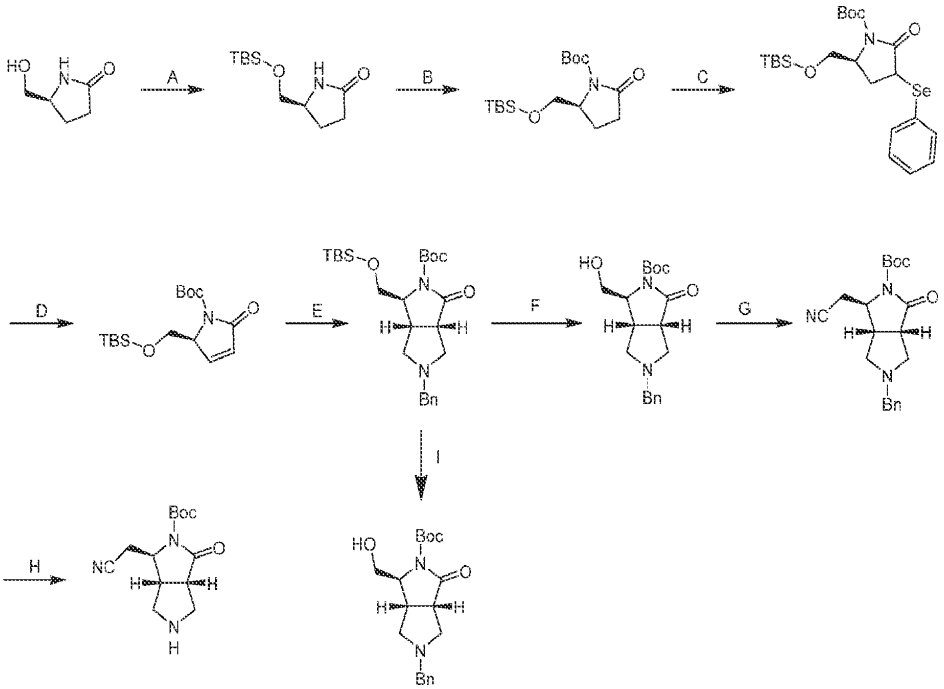
[0420] 단계 G. (1S,3aS,6aR)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복사미드: MeOH(0.5 mL) 중 (1S,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복사미드(21.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N2 분위기 하에 Pd/C(10.0 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H2(15 Psi) 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(9.79 mg, 미정제물)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0421] 중간체 13B



[0422]

[0423] (1R,3aS,6aR)-tert-부틸 1-(시아노메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트



[0424]

[0425] 단계 A. (S)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피롤리딘-2-온: 디클로로메탄(100 mL) 중 (5S)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(10.0 g, 1.0 당량) 및 이미다졸(8.80 g, 1.5 당량)의 혼합물에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(15.7 g, 1.2 당량)를 0 내지 5℃에서 나누어 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 생성된 혼합물을 25 내지 30

℃까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(150 mL)로 희석하고 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄(2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[50 내지 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르]로 정제하여 표제 화합물(17.5 g, 83% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d4) δ = 5.98 (br s, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 230.2.

[0426] 단계 B. tert-부틸 (S)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트: 디클로로메탄(20 mL) 중 (5S)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]피롤리딘-2-온(2.0 g, 1.0 당량)의 용액에 tert-부틸 디카르보네이트(2.8 g, 1.5 당량), 트리에틸아민(1.7 g, 2.0 당량) 및 4-디메틸아미노피리딘(106 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 100 mL/분으로 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액]로 정제하여 표제 화합물(2.25 g, 78% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d4) δ = 4.22-4.13 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 2.0, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.16-1.96 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (d, J = 5.2 Hz, 6H).

[0427] 단계 C. tert-부틸 (5S)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소-3-(페닐셀라닐)피롤리딘-1-카르복실레이트: 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 tert-부틸 (2S)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-옥소-피롤리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 1.0 당량)의 용액에 질소 하에 -60℃에서 리튬 헥사메틸디실라지드(1 M, 3.3 mL, 1.1 당량)를 적가하였다. 용액을 -60℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(5.0 mL) 중 페닐 셀레노하이포클로라이트(1.0 g, 1.75 당량)의 용액을 -60℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -60℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 25℃까지 가온하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 질소 하에 0 내지 5℃에서 포화 염화암모늄(40 mL)으로 켄칭하고, 25℃까지 가온되게 하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[10 내지 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르]로 정제하여 표제 화합물(740 mg, 50% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0428] 단계 D. tert-부틸 (S)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트: 디클로로메탄(10.0 mL) 중 tert-부틸 (5S)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-옥소-3-페닐셀라닐-피롤리딘-1-카르복실레이트(740 mg, 1.0 당량)의 용액에 -70℃에서 피리딘(362 mg, 3.0 당량)을 첨가하고, 이어서 과산화수소(606 mg, 30% 순도, 3.5 당량)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 아황산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[10 내지 15% 에틸 아세테이트/석유]로 정제하여 표제 화합물(230 mg, 34% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0429] 단계 E. tert-부틸 (1S,3aS,6aR)-5-벤질-1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: 디클로로메탄(5.0 mL) 중 tert-부틸 (2S)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-옥소-2H-피롤-1-카르복실레이트(180 mg, 1.0 당량) 및 N-(메톡시메틸)-1-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)메탄아민(391 mg, 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(25 mg, 0.4 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. N-(메톡시메틸)-1-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)메탄아민(391 mg, 3.0 당량)의 또 다른 배치(batch)를 첨가하고, 이어서 TFA(25 mg, 0.4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[3_Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 um; A: 물(HCl), B: CH3CN, B%: 6분에 걸쳐 39% 내지 59%]로 정제하고, 이어서 동결건조시켰다. 표제 화합물(102 mg, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 461.4.

[0430] 단계 F. (1S,3aS,6aR)-tert-부틸 5-벤질-1-(하이드록시메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: THF(120 mL) 중 (1S,3aS,6aR)-tert-부틸 5-벤질-1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(10 g, 1.0 당량) 및 4-메틸벤젠설폰산;수화물(4.54 g, 1.1 당량)의 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Kromasil Eternity XT 250*80 mm*10 um; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 16분)로 정제하여 표제 화합

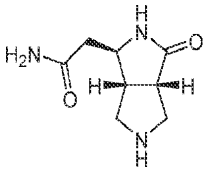
물(6.2 g, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 347.1.

[0431] 단계 G. tert-부틸 (1R,3aS,6aR)-5-벤질-1-(시아노메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: THF(10 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-2-벤질-6-(하이드록시메틸)-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 2-하이드록시-2-메틸-프로판니트릴(737 mg, 1.0 당량) 및 트리부틸포스핀(2.04 g, 3.5 당량)을 첨가하였다. 이어서, ADDP(2.55 g, 3.5 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)에 붓고, EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(600 mg, 58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.32-7.23 (m, 5H), 7.13-7.13 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 2.1, 4.0, 6.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 2.64 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)

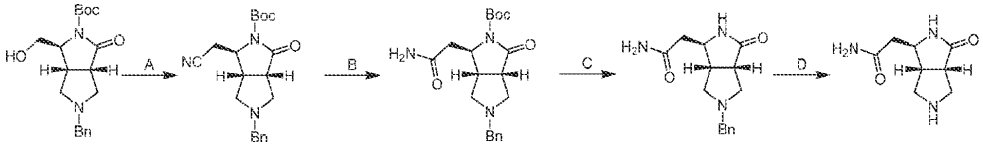
[0432] 단계 H. (1R,3aS,6aR)-tert-부틸 1-(시아노메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: MeOH(2 mL) 중 (1R,3aS,6aR)-tert-부틸 5-벤질-1-(시아노메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(70.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(50.0 mg, 5% 순도, 습윤)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 분위기(15 Psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(50.0 mg, 96% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다;

[0433] 단계 I. (1S,3aS,6aR)-tert-부틸 5-벤질-1-(하이드록시메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: THF(120 mL) 중 (1S,3aS,6aR)-tert-부틸 5-벤질-1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(10.0 g, 1.0 당량)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산; 수화물(4.54 g, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Kromasil Eternity XT 250 × 80 mm × 10 um; 이동상: 물(수산화암모니아 v/v)-CAN;B%: 30% 내지 60%,16분]로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(6.20 g, 80% 수율)로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.27 (br s, 5H), 3.96 (br s, 1H), 3.84 (dd, J = 3.6, 11.2 Hz, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 347.2.

[0434] 중간체 13C

[0435] 

[0436] 2-((1R,3aS,6aR)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)아세트아미드

[0437] 

[0438] 단계 A. tert-부틸 (1R,3aS,6aR)-5-벤질-1-(시아노메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: THF(10 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-2-벤질-6-(하이드록시메틸)-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 2-하이드록시-2-메틸-프로판니트릴(737 mg, 1.0 당량) 및 트리부틸포스판(2.04 g, 3.5 당량)을 첨가하였다. 이어서, ADDP(2.55 g, 3.5 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)에 붓고, EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(600 mg, 58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.32-7.23 (m, 5H), 7.13-7.13 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 2.1, 4.0, 6.1 Hz, 1H),

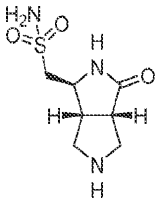
3.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 2.64 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)

[0439] 단계 B. tert-부틸 (1R,3aS,6aR)-1-(2-아미노-2-옥소에틸)-5-벤질-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: EtOH(9 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6aR)-2-벤질-6-(시아노메틸)-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(500 mg, 79.7% 순도, 1.0 당량)의 용액에 디메틸포스피나이트 디메틸포스핀산 백금(2+)(479 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 수산화암모늄)로 정제하여 표제 화합물(420 mg, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.37-7.28 (m, 5H), 4.23 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.95 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.82-2.56 (m, 6H), 1.52 (s, 9H)

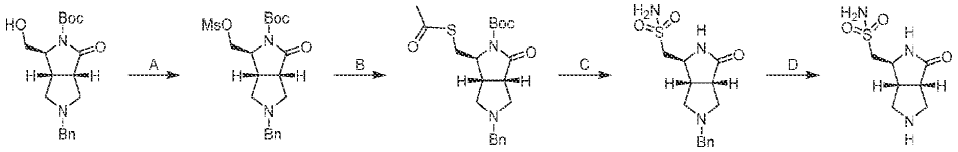
[0440] 단계 C. 2-((1R,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)아세트아미드: MeOH(1 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6aR)-6-(2-아미노-2-옥소-에틸)-2-벤질-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(100 mg, 90.2% 순도, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 3 mL, 49.7 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(70.0 mg, 93% 수율, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0441] 단계 D. 2-((1R,3aS,6aR)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)아세트아미드: MeOH(2 mL) 중 2-((1R,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)아세트아미드(50.0 mg, 1.0 당량, HCl)의 용액에 Pd/C(50.0 mg, 5% 순도, 습윤)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 분위기(15 Psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물(40.0 mg, 미정제물, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0442] 중간체 13D

[0443] 

[0444] 1-[(3aS,6S,6aR)-4-옥소-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-6-일]메탄설폰아미드

[0445] 

[0446] 단계 A. tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-2-벤질-6-(메틸설포닐옥시메틸)-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트: DCM(10 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-2-벤질-6-(하이드록시메틸)-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(1.20 g, 1.0 당량) 및 Ms_2O(1.81 g, 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 TEA(1.75 g, 5.0 당량) 및 DMAP(4.23 mg, 0.01 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, DCM(25 mL × 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 30% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물(1.30 g, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 425.2

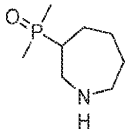
[0447] 단계 B. tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-6-(아세틸설파닐메틸)-2-벤질-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트: DMF(10 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-2-벤질-6-(메틸설포닐옥시메틸)-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(1.30 g, 1.0 당량) 및 TEA(1.55 g, 5.0 당량)의 용액에 0℃에서 에탄티오산 S-산(699 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척

하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 30% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 88% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 405.2

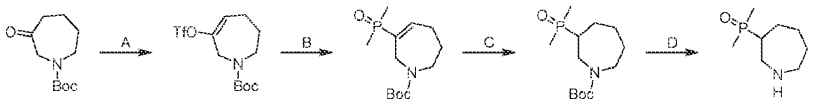
[0448] 단계 C. 1-[(1S,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소-1,2,3a,4,6,6a-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일]메탄설폰아미드): ACN(18 mL) 및 HCl(2 M, 0.5 mL, 1.5 당량) 중 NCS(495 mg, 5.0 당량)의 용액에 0℃에서 ACN(12 mL) 중 tert-부틸 (3aS,6S,6aR)-6-(아세틸설파닐메틸)-2-벤질-4-옥소-3,3a,6,6a-테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, $NH_3{\cdot}H_2O$(18 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 미정제물을 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi Polar - RP 100 × 25 mm × 4 um; A: 물(TFA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 18% 내지 38%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(100 mg, 32% 수율, TFA)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 310.1

[0449] 단계 D. 1-[(3aS,6S,6aR)-4-옥소-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-6-일]메탄설폰아미드: MeOH(2 mL) 중 1-[(1S,3aS,6aR)-5-벤질-3-옥소-1,2,3a,4,6,6a-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일]메탄설폰아미드(100 mg, 1.0 당량, TFA)의 용액에 Pd/C(50.0 mg, 10% 순도, 습윤)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(70.0 mg, 89% 수율, TFA)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 220.1.

[0450] 중간체 14

[0451] 

[0452] 아제판-3-일디메틸포스핀 옥사이드

[0453] 

[0454] 단계 A. tert-부틸 6-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트: THF(15 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아제판-1-카르복실레이트(5 g, 1.0 당량)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS(1.0 M, 28.1 mL, 1.2 당량)를 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0** 내지 10/)로 정제하여 표제 화합물(6.6 g, 78% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.14-6.79 (m, 1H), 3.70 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.92-1.75(m, 4H), 1.50 (s, 9H).

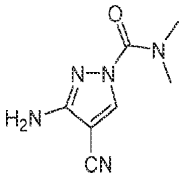
[0455] 단계 B. tert-부틸 6-(디메틸포스포릴)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트: ACN(5 mL) 중 tert-부틸 6-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량), 메틸포스포노일메탄(136 mg, 1.2 당량), TEA(220 mg, 302 μL, 1.5 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(50.2 mg, 0.03 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% TFA 조건]로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 43.1% 수율, 94.8% 순도)을 황색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.37 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.80 (br s, 2H), 2.33 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.88 (br s,4H), 1.64 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 1.51 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 274.3.

[0456] 단계 C. tert-부틸 3-(디메틸포스포릴)아제판-1-카르복실레이트: MeOH(2 mL) 중 tert-부틸 6-(디메틸포스포릴)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트(180 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 **Pd/C(10%, 20 mg)**를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 **3**회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(**15** Psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(160 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.02-3.85 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.58-2.28

(m, 4H), 2.19-1.89 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 6H), 1.49-1.44 (m, 9H).

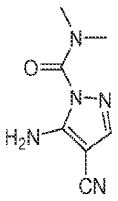
[0457] 단계 D. 아제판-3-일디메틸포스핀 옥사이드: DCM(1.0 mL) 중 tert-부틸 3-(디메틸포스포릴)아제판-1-카르복실레이트(160 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1 mL, 6.9 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(120 mg, HCl 염)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0458] 중간체 15

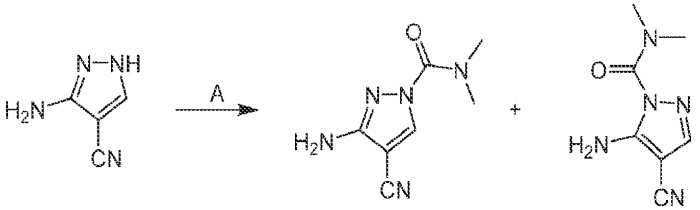
[0459] 

[0460] 3-아미노-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드

[0461] 중간체 15A

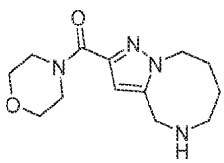
[0462] 

[0463] 5-아미노-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드

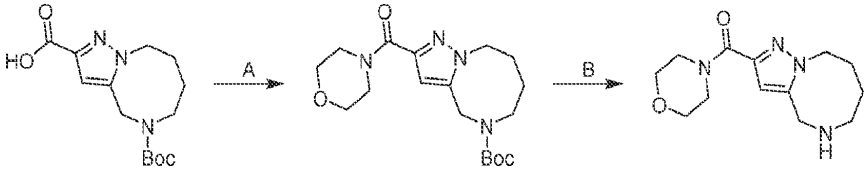
[0464] 

[0465] 단계 A. 3-아미노-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: THF(200 mL) 중 3-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴(10.0 g, 1.0 당량), DIPEA(35.9 g, 3.0 당량)의 혼합물에 DMAP(2.26 g, 0.2 당량) 및 디메틸카르밤산 클로라이드(14.9 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 ml)로 켄칭하고, EtOAc(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1)로 정제하여 중간체 15(5.40 g, 32% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 8.62 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.07 (br s, 6H); LCMS (ESI, M-1): m/z = 178.1, 중간체 15A(4.44 g, 26% 수율)를 연분홍색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 7.76 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.02 (s, 6H).

[0466] 중간체 16

[0467] 

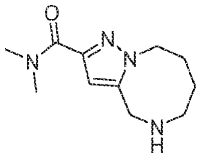
[0468] (4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-일)(모르폴리노)메타논

[0469] 

[0470] 단계 A: tert-부틸 2-(모르폴린-4-카르보닐)-6,7,8,9-테트라하이드로피라졸로[1,5-a][1,4] 디아조신-5(4H)-카르복실레이트: DMF(1.00 mL) 중 5-tert-부톡시카르보닐-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복실산(50.0 mg, 1.00 당량)의 용액에 모르폴린(14.8 mg, 1.00 당량), HATU(193 mg, 3.00 당량) 및 DIPEA(219 mg, 10.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트(10.0 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC[SiO_2, PE/EA =0/1]로 정제하여 표제 화합물(25.0 mg, 40% 수율, 99% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.57 (s, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.05 (br d, J = 18.8 Hz, 2H), 3.76 (br s, 4H), 3.70 (br s, 2H), 3.48 - 3.24(m, 2H), 1.89(br s, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)를 포함한다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 365.2

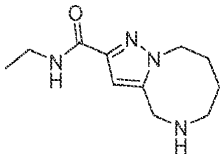
[0471] 단계 B: (4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4] 디아조신-2-일)(모르폴리노)메타논: MeCN(5.00 mL) 및 HCl/디옥산(4 M, 5.00 mL, 30.37 당량) 중 tert-부틸 2-(모르폴린-4-카르보닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-5-카르복실레이트(240 mg, 1.00 당량)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하고, 표제 화합물(330 mg, 미정제물)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 265.1

[0472] 중간체 16A

[0473] 

[0474] N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드

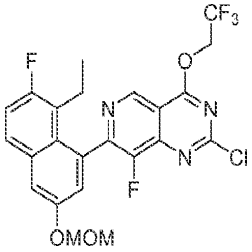
[0475] 중간체 16B

[0476] 

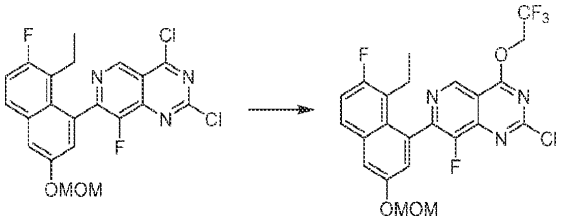
[0477] N-에틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드

[0478] 중간체 16A 및 16B는 중간체 16에 대해 기재된 2단계 절차에 따라 합성하였다.

[0479] 중간체 17

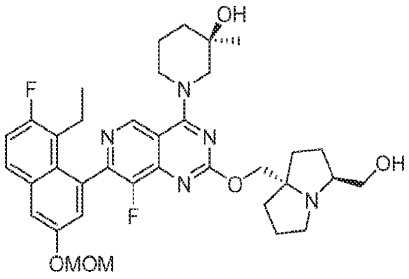
[0480] 

[0481] 2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘

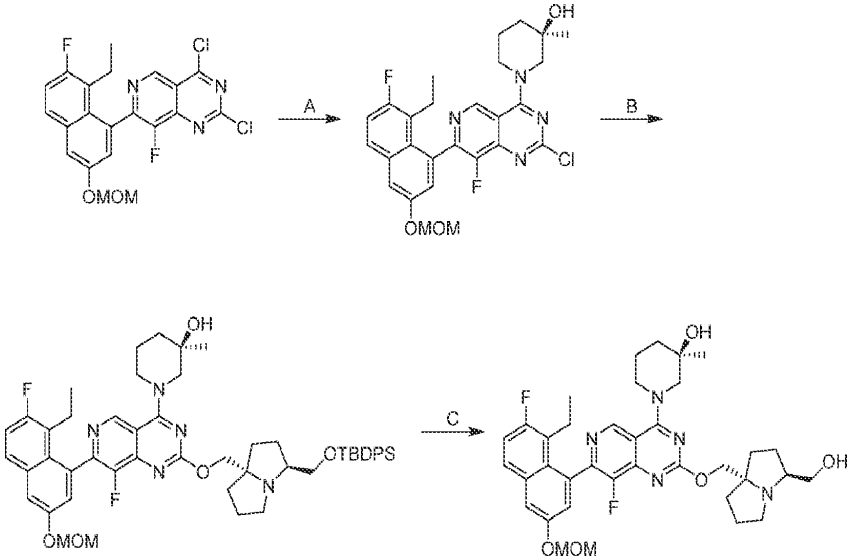
[0482] 

[0483] THF(50 mL) 중 CF_3CH_2OH(2.57 g, 1.05 당량)의 용액에 t-BuONa(2 M, 12.8 mL, 1.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -40℃에서 THF(100 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(11.0 g, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(12.0 g, 92% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 514.2, 516.2.

[0484] 중간체 18

[0485] 

[0486] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[0487] 

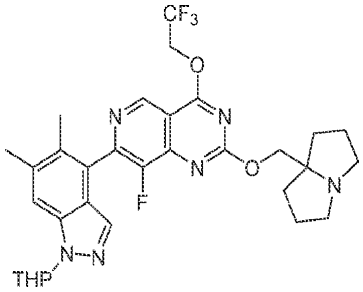
[0488] 단계 A. (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디클로로메탄(200 mL) 중 2,4-디클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘(10.0 g, 1.0 당량) 및 (R)-3-메틸피페리딘-3-올(4.04 g, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIPEA(11.5 g, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(1.0 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하고, EtOAc(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 84% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 529.2.

[0489] 단계 B. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(50 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(4.26 g, 1.1 당량) 및 4 Å 분자체(150 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(2.73 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(5.0 g, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하였다. 여과액을 물(30 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨

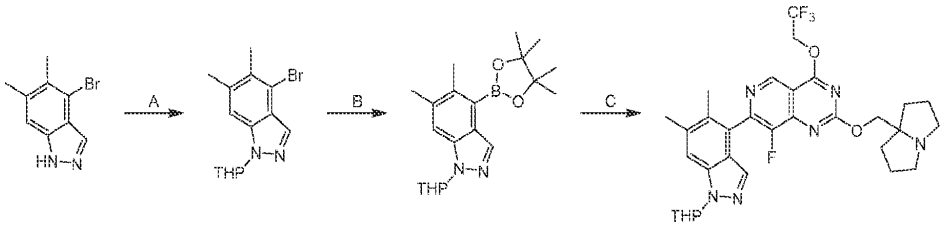
상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(6.60 g, 76% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 902.6.

[0490] 단계 C. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(66 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(6.60 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(16.7 g, 15 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc(30 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(4.0 g, 80% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 664.4

[0491] 중간체 19

[0492] 

[0493] 7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘

[0494] 

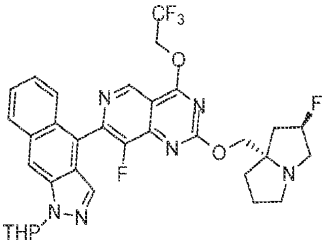
[0495] 단계 A. 4-브로모-5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸: DCM(100 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1H-인다졸(4.5 g, 1.0 당량) 및 TsOH(104 mg, 0.03 당량)의 용액에 0℃에서 3,4-디하이드로-2H-피란(2.56 g, 1.5 당량)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(30 mL)으로 희석하고, DCM(3 × 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 15:1 내지 4:1]로 정제하여 표제 화합물(5.7g, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.88 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.74 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H).

[0496] 단계 B. 5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸: DMSO(60 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(5.7 g, 1.0 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (7.49 g, 1.6 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 AcOK(5.43 g, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(809 mg, 0.06 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 0.75시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하였다. 혼합물을 H_2O(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 15:1]로 정제하여 표제 화합물(3.3 g, 50% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.72 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 2.8, 11.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.87-1.61

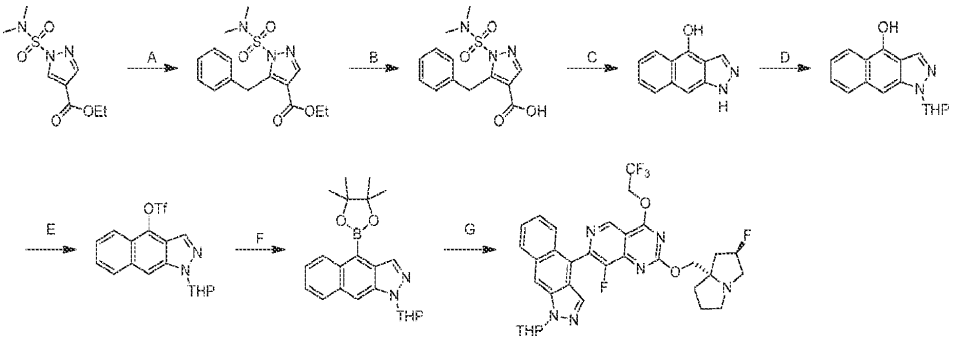
(m, 3H), 1.42 (s, 12H).

[0497] 단계 C. 7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(15 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1 g, 1.0 당량), 5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(1.00 g, 1.2 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 Cs_2CO_3(H_2O 중 1 M, 3.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(173 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴 = 3/1 내지 2/1]로 정제하여 표제 화합물(0.66 g, 44% 수율)을 담적색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 615.4.

[0498] 중간체 20

[0499] 

[0500] 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸

[0501] 

[0502] 단계 A. 에틸 5-벤질-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트: THF(1000 mL) 중 에틸 1-(디메틸설파모일)피라졸-4-카르복실레이트(150 g, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 분위기 하에 -65℃에서 HMPA(130 g, 1.2 당량) 및 LDA(2 M, 1.2 당량)를 첨가하였다. -65℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 브로모메틸벤젠(124 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 -65℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(500 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(500 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(130 g, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0503] 단계 B. 5-벤질-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산: 디옥산(600 mL) 및 H_2O(600 mL) 중 에틸 5-벤질-1-(디메틸설파모일)피라졸-4-카르복실레이트(110 g, 1.0 당량) 및 NaOH(195 g, 15 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(95 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 310.0.

[0504] 단계 C. 1H-벤조[f]인다졸-4-올: CF_3SO_3H(150 mL) 중 5-벤질-1-(디메틸설파모일)피라졸-4-카르복실산(30.0 g, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(1000 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(43.5 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 184.9.

[0505] 단계 D. 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올: THF(120 mL) 중 1H-벤조[f]인다졸-4-올

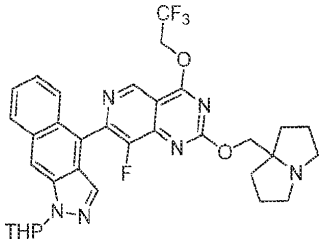
(12.0 g, 1.0 당량) 및 TsOH·H_2O(123 mg, 0.01 당량)의 혼합물에 DHP(10.9 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(16 g, 74% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0506] 단계 E. 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(100 mL) 중 1-테트라하이드로피란-2-일벤조[f]인다졸-4-올(9.2 g, 1.0 당량), DIEA(17.3 g, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(1.00 g)의 혼합물에 -40℃에서 트리플루오로메탄설폰산 무수물(19.3 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200 mL)로 켄칭하고, DCM(3 × 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(2.8 g, 20% 수율)을 검은색 고체로서 수득하였다;

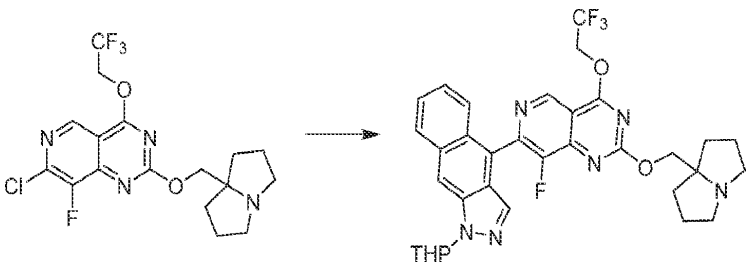
[0507] 단계 F. 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: MeCN(30 mL) 중 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(2.80 g, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(8.95 g, 10 당량) 및 TEA(2.12 g, 3.0 당량)의 용액에 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(511 mg, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물(20 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 30% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0508] 단계 G. 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: 메톡시사이클로펜탄(2 mL) 중 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(200 mg, 1.0 당량), 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(232 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(517 mg, 1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐 비스(1-아다만틸)부틸포스판 메탄설포네이트(38.5 mg, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(320 g, 92% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 655.3.

[0509] 중간체 21

[0510] 

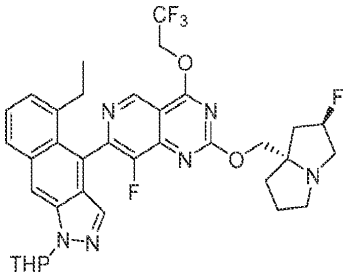
[0511] 4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸

[0512] 

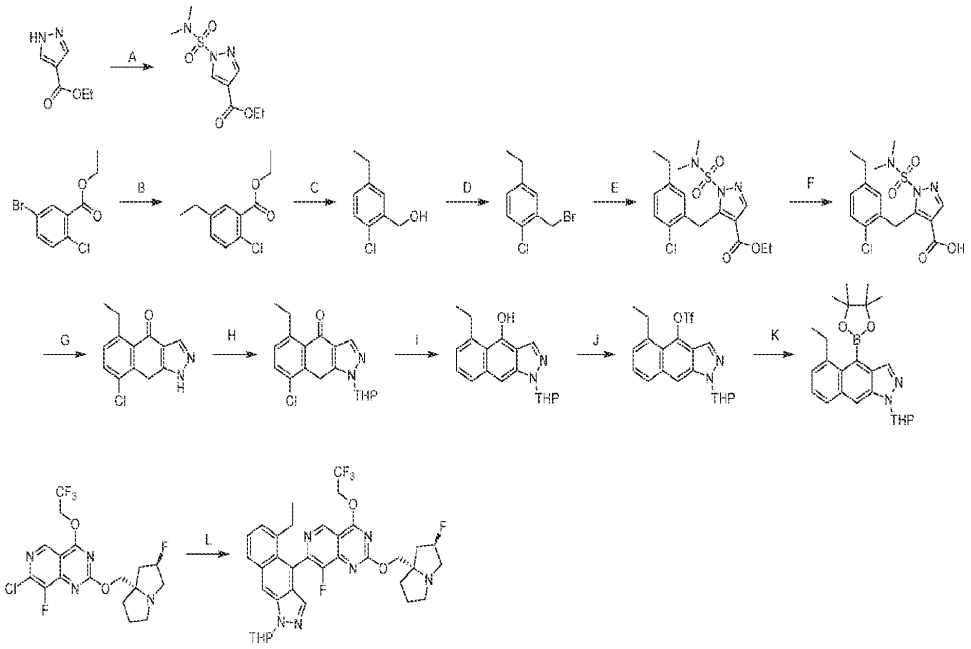
[0513] 메톡시사이클로펜탄(2 mL) 중 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(250 mg, 1.0 당량), 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(278 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(646 mg, 1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐 비스(1-아다만틸)부틸포스판 메탄설포네이트(48.1 mg, 0.10

당량)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 637.3.

[0514] 중간체 22

[0515] 

[0516] 5-에틸-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸

[0517] 

[0518] 단계 A. 에틸 1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트: MeCN(200 mL) 중 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트(20.0 g, 1.0 당량) 및 DABCO(17.6 g, 1.1 당량)의 용액에 N,N-디메틸설파모일 클로라이드(22.5 g, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 8:1]로 정제하여 표제 화합물(29.0 g, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.30-1.26 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 248.2.

[0519] 단계 B. 에틸 2-클로로-5-에틸벤조에이트: DMF(600 mL) 및 THF(600 mL) 중 에틸 5-브로모-2-클로로벤조에이트(66.0 g, 1.0 당량), 트리에틸보란(1 M, 501 mL, 2.0 당량), K_2CO_3(69.2 g, 2.0 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(28.9 g, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(3000 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수(5 × 2000 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1]로 정제하여 표제 화합물(98.0 g, 92% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 3H), 3.00 (s, 6H), 1.21-1.17 (m, 3H).

[0520] 단계 C. (2-클로로-5-에틸페닐)메탄올: THF(500 mL) 중 에틸 2-클로로-5-에틸벤조에이트(73.0 g, 1.0 당량)의 용액에 DIBAL-H(1 M, 700 mL, 2.0 당량)를 N_2 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 용액을 0 내지 25℃에서 12시간

동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(1000 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1]로 정제하여 표제 화합물(49.0 g, 82% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.74 (br d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H)

[0521] 단계 D. 2-(브로모메틸)-1-클로로-4-에틸벤젠: DCM(600 mL) 중 (2-클로로-5-에틸페닐)메탄올(98.0 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 PBr_3(171 g, 1.1 당량)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 $NaHCO_3$ 용액(2 L)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 × 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0]로 정제하여 표제 화합물(78.0 g, 58% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0522] 단계 E. 에틸 5-(2-클로로-5-에틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트: THF(550 mL) 중 에틸 1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(52.9 g, 1.0 당량) 및 HMPA(46.0 g 1.2 당량)의 혼합물에 -60℃에서 LDA(2 M, 128 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -60℃에서 2-(브로모메틸)-1-클로로-4-에틸벤젠(60.0 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 교반하고, 12시간 동안 15℃까지 가온하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 8:1]로 정제하여 표제 화합물(35.0 g, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 400.1.

[0523] 단계 F. 5-(2-클로로-5-에틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산: 디옥산(30 mL) 및 H_2O(30 mL) 중 에틸 5-(2-클로로-5-에틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(5.00 g, 1.0 당량) 및 NaOH(10.0 g, 20 당량)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(6.00 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 372.1.

[0524] 단계 G. 8-클로로-5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온: CF_3SO_3H(102 g, 42 당량) 중 5-(2-클로로-5-에틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산(6.00 g, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(200 mL)로 켄칭하고, 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(100 mL)와 포화 $NaHCO_3$(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(3.20 g, 74 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 247.0.

[0525] 단계 H. 8-클로로-5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온: THF(120 mL) 중 8-클로로-5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온(12.0 g, 1.0 당량) 및 TsOH(838 mg, 0.1 당량)의 용액에 0℃에서 DHP(5.32 g, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 8:1 내지 2:1]로 정제하여 표제 화합물(8.00 g, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

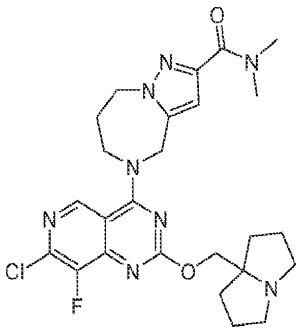
[0526] 단계 I. 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올: MeOH(40 mL) 중 Pd/C(500 mg, 10% 순도) 및 $NaHCO_3$(1.02 g, 1.0 당량)의 현탁액에 N_2 하에 8-클로로-5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온(4.00 g, 1.0 당량)을 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 15℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 30:1 내지 4:1]로 정제하여 표제 화합물(2.40 g, 55% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 297.2.

[0527] 단계 J. 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(30 mL) 중 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올(2.40 g, 1.0 당량) 및 DIPEA(3.14 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 Tf_2O(4.57 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 20:1]로 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 26% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 429.1.

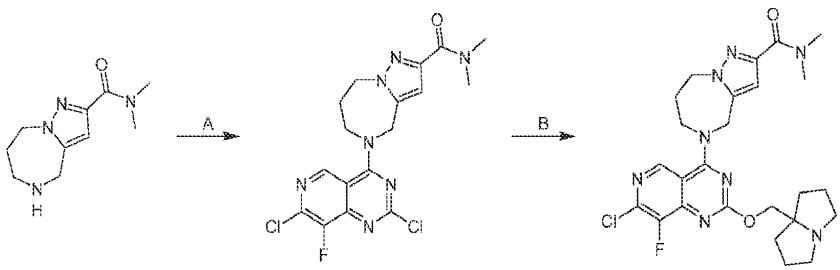
[0528] 단계 K. 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: ACN (20 mL) 중 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(1.00 g, 1.0 당량), $Pd(dppf)Cl_2$(171 mg, 0.1 당량) 및 TEA(945 mg, 4.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.19 g, 4.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(3 mL)로 켄칭하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 80:1 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(190 mg, 18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 407.2.

[0529] 단계 L. 5-에틸-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: 메톡시사이클로펜탄(2 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(142 mg, 1.2 당량), 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(110 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 CataCXium A Pd G3(19.7 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 683.4.

[0530] 중간체 23

[0531] 

[0532] 5-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

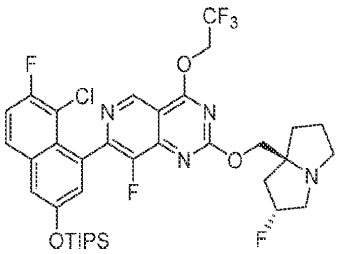
[0533] 

[0534] 단계 A. 5-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DCM(6 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(0.3 g, 1.0 당량) 및 DIPEA(307 mg, 2.0 당량)의 용액에 -40℃에서 DMF(2 mL) 중 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(223 mg, 0.9 당량) 및 DIPEA(614 mg, 4.0 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -40℃에서 H_2O(30 mL)로 켄칭하였다. 혼합

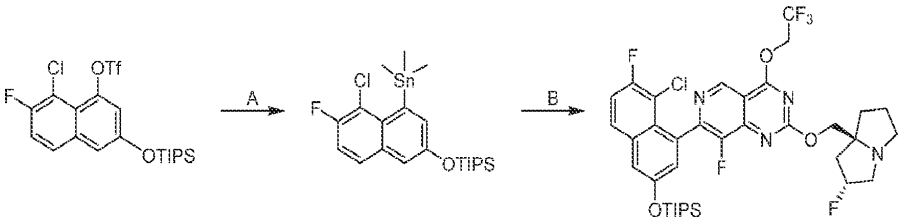
물을 DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 2:1(30 mL)에 분산시켰다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(0.48 g, 94% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3, M+5): m/z=424.1, 426.1, 428.1.

[0535] 단계 B. 5-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: 디옥산(1 mL) 및 DMSO(1 mL) 중 5-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(240 mg, 1.0 당량) 및 (헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(88 mg, 1.1 당량)의 혼합물에 DIPEA(183 mg, 2.5 당량) 및 4A MS(30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴 4:1]로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 19% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z=529.3, 531.3.

[0536] 중간체 24

[0537] 

[0538] 5-클로로-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

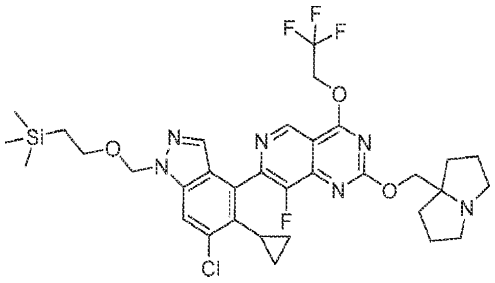
[0539] 

[0540] 단계 A. (5-클로로-6-플루오로-4-트리메틸스탄닐-2-나프틸)옥시-트리이소프로필-실란: 톨루엔(10 mL) 중 (8-클로로-7-플루오로-3-트리이소프로필실릴옥시-1-나프틸)트리플루오로메탄설포네이트(800 mg, 1.0 당량), 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난(8.0 g, 15 당량), $Pd(PPh_3)_4$(184 mg, 0.1 당량) 및 LiCl(203 mg, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 그리고 혼합물을 N_2 분위기 하에 105℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(150 mg, 18% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 18H), 0.50-0.36 (m, 9H).

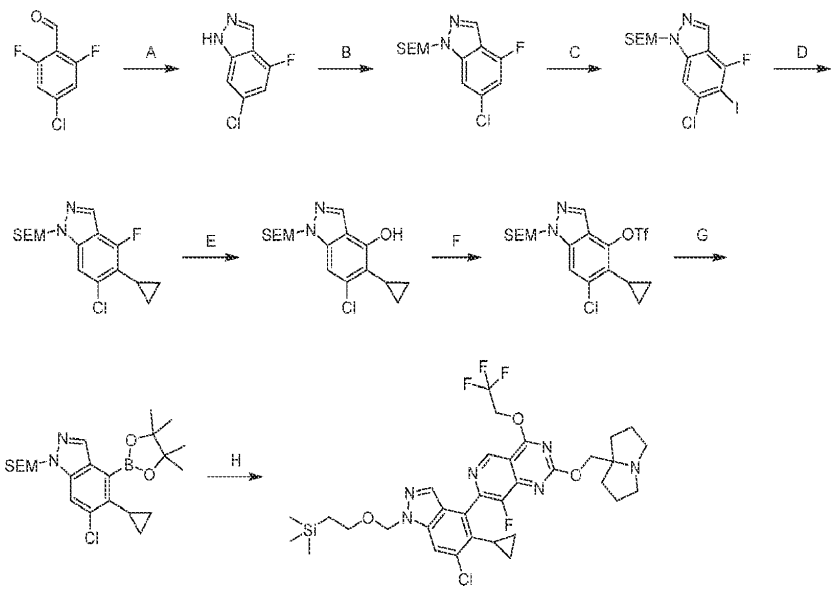
[0541] 단계 B. 5-클로로-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 톨루엔(4.0 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량), (5-클로로-6-플루오로-4-트리메틸스탄닐-2-나프틸)옥시-트리이소프로필-실란(423 mg, 1.2 당량), CuI(39.1 mg, 0.3 당량), $Pd(dppf)Cl_2$(50.0 mg, 0.1 당량) 및 BINAP(85.2 mg, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 **용매**를 제거하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 15.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.25 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.4, 9.1 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41-5.19 (m, 1H), 5.17-4.95 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H),

3.31-3.18 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.83-1.51 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 17H), 0.91-0.78 (m, 2H).

[0542] 중간체 25

[0543] 

[0544] 7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘

[0545] 

[0546] 단계 A. 6-클로로-4-플루오로-1H-인다졸: 디옥산(1.0 L) 중 4-클로로-2,6-디플루오로-벤즈알데히드(100 g, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 10분 동안 $N_2H_4 \cdot H_2O$(58.1 g, 2.0 당량)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안, 그리고 95℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(500 mL)으로 희석하고, EtOAc(2 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(95.0 g, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.08-12.38 (m, 1H), 8.23 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 1.2, 9.6 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 171.0.

[0547] 단계 B. 6-클로로-4-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: THF(200 mL) 중 6-클로로-4-플루오로-1H-인다졸(40.0 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 30분 동안 NaH(14.1 g, 60% 순도 1.5 당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 0℃에서 20분 동안 SEM-Cl(46.9 g, 1.2 당량)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 30분의 기간에 걸쳐 H_2O(300 mL)를 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(2 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(42.0 g, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 8.09-8.00 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 1.2, 9.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.63-3.46 (m, 2H), 0.96-0.84 (m, 2H), -0.04 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 301.3.

[0548] 단계 C. 6-클로로-4-플루오로-5-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: THF(100 mL) 중 2-[(6-클로로-4-플루오로-인다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란(20.0 g, 1.0 당량)의 용액에 -65℃에서 5분 동

안 LDA(43.2 mL, 1.3 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -65℃에서 55분 동안 교반하였다. 이어서, THF(50.0 mL) 중 I_2(21.9 g, 1.3 당량)의 용액을 혼합물에 15분에 걸쳐 서서히 첨가하고, -65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 H_2O(100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(12.0 g, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 8.03 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H), -0.04 (s, 9H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 427.2.

[0549] 단계 D. 6-클로로-5-사이클로프로필-4-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: 디옥산(80 mL) 중 2-[(6-클로로-4-플루오로-5-요오도-인다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란(8.0 g, 1.0 당량) 및 사이클로프로필보론산(3.22 g, 2.0 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(1.37 g, 0.1 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 37.5 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하고, N_2 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(80 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(4.10 g, 58% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 8.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.79-5.55 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 2H), 0.96-0.80 (m, 4H), 0.01 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 341.1.

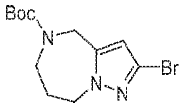
[0550] 단계 E. 6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-올: DMF(50 mL) 중 2-[(6-클로로-5-사이클로프로필-4-플루오로-인다졸-2-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란(4.10 g, 1.0 당량) 및 2-메틸설포닐에탄올(2.20 g, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 15분 동안 NaH(2.40 g, 60% 순도, 5.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안, 그리고 40℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15분의 기간에 걸쳐 0℃에서 H_2O(50 mL)를 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(2.0 g, 50% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 8.12-7.98 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.80-5.58 (m, 2H), 3.66-3.41 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 2H), 0.98-0.83 (m, 2H), 0.80-0.69 (m, 2H), -0.04 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 339.3.

[0551] 단계 F. 6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(8 mL) 중 6-클로로-5-사이클로프로필-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)인다졸-4-올(0.80 g, 1.0 당량), 4 Å 분자체(100 mg), DIPEA(915 mg, 3.0 당량)의 용액에 Tf_2O(999 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하고, -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(3 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(740 mg, 62% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.55 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 2H), 0.90 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.81-0.70 (m, 2H), -0.05 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 471.1.

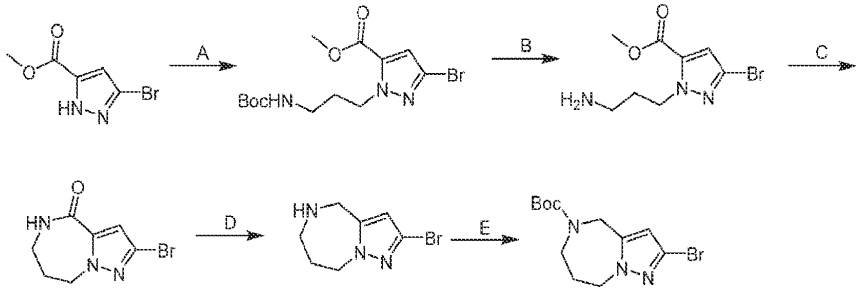
[0552] 단계 G. 6-클로로-5-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: ACN(6 mL) 중 6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(300 mg, 1.0 당량) 및 Pin_2B_2(243 mg, 1.5 당량)의 용액에 N_2 하에 KOAc(125 mg, 2.0 당량), P(Cy_3)-Pd-G3(46.8 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 51% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.47 (s, 12H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.9-0.86 (m, 2H), 0.62-0.56 (m, 2H), -0.05 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 449.2.

[0553] 단계 H. 7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(3 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(150 mg, 1.0 당량) 및 6-클로로-5-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(192 mg, 1.2 당량)의 용액에 K_3PO_4(1.5 M, 713 μL,3.0 당량) 및 APhos-Pd-G3(22.6 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:0] 및 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(70.0 mg, 28% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0554] 중간체 26

[0555] 

[0556] tert-부틸 2-브로모-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트

[0557] 

[0558] 단계 A. 메틸 3-브로모-1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-1H-피라졸-5-카르복실레이트: ACN(10.0 mL) 중 메틸 3-브로모-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1.0 g, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(3.2 g, 2.0 당량) 및 tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카르바메이트(1.4 g, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 36 mL/분으로 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 68.3% 수율, 95% 순도)을 무색의 투명한 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.81 (s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 3H), 3.10 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.45 (s, 10H)

[0559] 단계 B. 메틸 1-(3-아미노프로필)-3-브로모-1H-피라졸-5-카르복실레이트: 디옥산(5.0 mL) 중 메틸 3-브로모-1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1.3 g, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 15 mL, 17.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(1.1 g, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

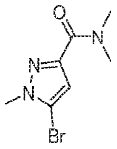
[0560] 단계 C. 2-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온: 포화 Na_2CO_3(20 mL) 용액 중 메틸 1-(3-아미노프로필)-3-브로모-1H-피라졸-5-카르복실레이트 하이드로클로라이드(1.1 g, 1.0 당량)의 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(30 mL)로 희석하고, DCM 100 mL(20 mL × 5)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, DCM/PE로 20℃에서 5분 동안 분쇄하여 표제 화합물(690 mg, 5 79.3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.00-6.93 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43-3.38 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 232.0.

[0561] 단계 D. 2-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀: THF(5.0 mL) 중 2-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온(610 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2

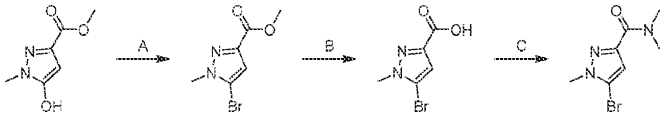
로 3회 퍼징하였다. $BH_3 \cdot Me_2S$(10 M, 3.0 당량)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 20℃에서 30분 동안에 이어서 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(650 mg, 97% 수율, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 6.55 (s, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 3.38 (br dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 3H), 2.01 (br d, J = 4.0 Hz, 2H).

[0562] 단계 E. tert-부틸 2-브로모-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: DCM(8 mL) 중 2-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀(650 mg, 1.0 당량, HCl)의 용액에 TEA(520 mg, 716 μL 2.0 당량) 및 Boc_2O(842 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 30 mL/분으로 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 28.9% 수율, 94.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.32-6.12 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 2H), 1.91 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.51-1.40 (m, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 318.0.

[0563] 중간체 27

[0564] 

[0565] 5-브로모-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

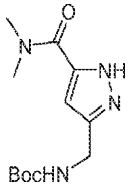
[0566] 

[0567] 단계 A. 메틸 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트: 아세토니트릴(250 mL) 중 메틸 5-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(25.0 g, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $POBr_3$(184 g, 4.0 당량)을 나누어 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 5% $NaHCO_3$ 용액(3 × 300 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 4/1)로 정제하여 표제 화합물(13.0 g, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0568] 단계 B. 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산: THF(237 mL) 중 메틸 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(13.0 g, 1.0 당량)의 용액에 NaOH(물 중 2 M, 119 mL, 4.0 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진한 HCl(150 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(5.00 g, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 204.9, 206.9.

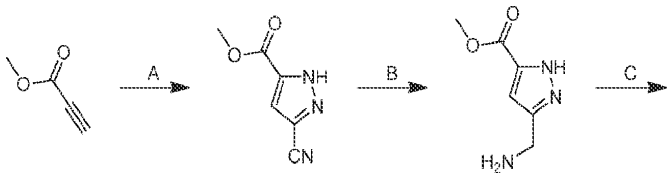
[0569] 단계 C. 5-브로모-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: THF(50 mL) 중 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산(5.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 디메틸아민(THF 중 2 M, 24.4 mL, 2.0 당량) 및 DIEA(15.8 g, 5.0 당량)를 첨가하였다. HATU(18.5 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 2/1)로 정제하여 표제 화합물(4.10 g, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z=232.0, 234.0.

[0570] 중간체 28



[0571]

[0572] tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트



[0573]

[0574] 단계 A. 메틸 3-시아노-1H-피라졸-5-카르복실레이트: $CHCl_3$(500 mL) 및 H_2O(16 mL) 중 메틸 프로프-2-이노에이트(5.00 g, 1.0 당량) 및 2-아미노아세토니트릴(9.91 g, 1.8 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 $NaNO_2$(12.3 g, 3.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 12시간 동안 60℃까지 가온하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[ISCO®; 80 g sepaflash® 실리카 플래시 컬럼, 30 내지 50% EtOAc/PE 구배의 용리액]로 정제하여 표제 화합물(5.00 g, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 11.59 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

[0575] 단계 B. 메틸 3-(아미노메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트: MeOH(10 mL) 중 메틸 3-시아노-1H-피라졸-5-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl(0.5 mL) 및 Pd/C(50.0 mg, 10% 순도, 습윤)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(513 mg, 99% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

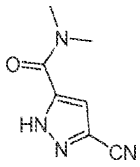
[0576] 단계 C. 메틸 3-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실레이트: DCM(10 mL) 중 메틸 3-(아미노메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(400 mg, 79.7% 순도, 1.0 당량)의 용액에 TEA(424 mg, 3.0 당량) 및 Boc_2O(336 mg, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[ISCO®; 20 g sepaflash® 실리카 플래시 컬럼, 20 mL/분으로 0 내지 65% PE/EtOAc 구배의 용리액]로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 83% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 256.2.

[0577] 단계 D. 3-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실산: MeOH(10 mL) 중 메틸 3-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 물 중 NaOH(1 M, 3.5 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, HCl(1 M)로 pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(280 mg, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.32-12.96 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.11 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

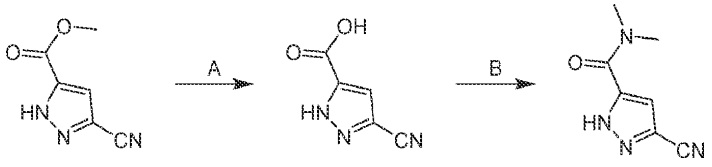
[0578] 단계 E. tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일]메틸]카르바메이트: DMAc(10 mL) 중 3-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실산(260 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(439 mg, 5.0 당량, HCl)의 용액에 TEA(240 mg, 2.2 당량)를 적가하였다. 이어서, 브로모(트리피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(653 mg, 1.3 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물($NH_3{\cdot}H_2O$), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 10%

내지 40%]로 정제하여 표제 화합물(170 mg, 59% 수율)을 황색 검으로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 6.56-6.43 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0579] 중간체 29

[0580] 

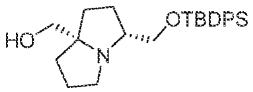
[0581] 3-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[0582] 

[0583] 단계 A. 3-시아노-1H-피라졸-5-카르복실산: 물(15.0 mL) 및 테트라하이드로푸란(15.0 mL) 중 메틸 3-시아노-1H-피라졸-5-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 수산화리튬(158 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20.0 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(400 mg, 88% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27-7.51 (m, 1 H).

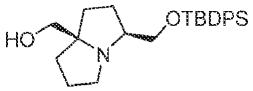
[0584] 단계 B. 3-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 중 3-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드(500 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(2 M, 2.0 당량, 테트라하이드로푸란)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.41 g, 3.0 당량) 및 [디메틸아미노(트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]-디메틸아자늄;헥사플루오로포스페이트(2.08 g, 1.50 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[**중성 조건;**컬럼: Waters Xbridge C18 150 × 50 mm × 10 um;이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN];B%: 1% 내지 26%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}HNMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 2.82 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 7.95 (s, 1 H).

[0585] 중간체 30

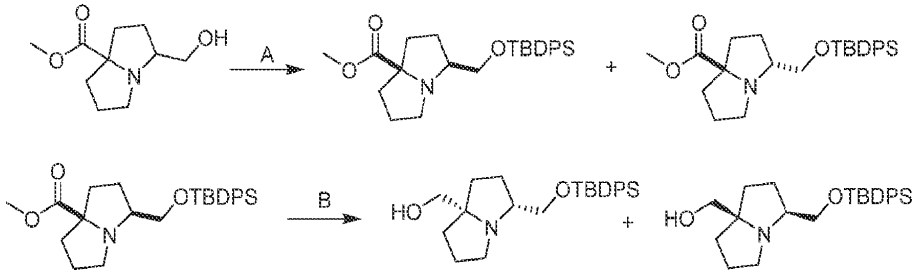
[0586] 

[0587] ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올

[0588] 중간체 31

[0589] 

[0590] ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올

[0591] 

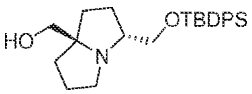
[0592] 단계 A. 메틸 시스-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트 및 메틸 트랜스-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트: DCM(150 mL) 중 메틸 3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(10 g, 1 당량) 및 이미다졸(10.2 g, 3 당량)의 용액에 TBDPSCl(20.7 g, 1.5 당량) 및 DMAP(613 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(2 × 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1 내지 1:1) 및 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 다음의 두 표제 화합물을 수득하였다: 황색 오일로서 피크 1(3.4 g, 12% 수율); LCMS (ESI, M+1): m/z = 438.3. 황색 오일로서 피크 2(4 g, 13% 수율); LCMS (ESI, M+1): m/z = 438.3.

[0593] 단계 B. ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 및 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: THF(60 mL) 중 메틸 시스-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(5.0 g, 1.0 당량)의 용액에 -40℃에서 $LiAlH_4$(1.30 g, 3.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 무수 황산나트륨 수용액(4 mL)으로 켄칭하고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)에 이어서 SFC[컬럼: Phenomenex-Cellulose-2(250 mm × 30 mm,10 um); 이동상: (0.1% NH_3H_2O IPA);B%: 50% 내지 50%, 7.7분; 470분]로 정제하여 다음의 두 표제 화합물을 수득하였다:

[0594] 황색 오일로서 중간체 30(900 mg, 19% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.70 (br t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 7.50-7.32 (m, 6H), 3.73-3.52 (m, 2H), 3.33-3.11 (m, 2H), 2.98-2.71 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

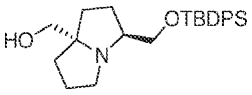
[0595] 황색 오일로서 중간체 31(900 mg, 19% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.74-7.67 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 3.74-3.52 (m, 2H), 3.37-3.11 (m, 2H), 3.03-2.71 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

[0596] 중간체 32

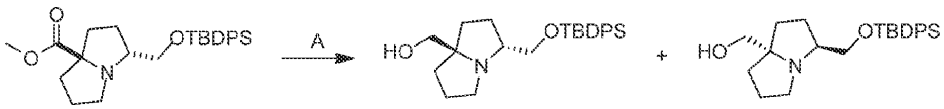
[0597] 

[0598] ((3R,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올

[0599] 중간체 33

[0600] 

[0601] ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올

[0602] 

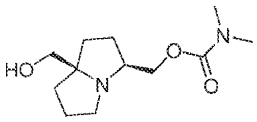
[0603] 단계 A. ((3R,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 및 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: THF(40 mL) 중 메틸 트랜스-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(3.0 g, 1.0 당량)의 용액에 -40℃에서 $LiAlH_4$(781 mg, 3.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 무수 황산나트륨 수용액(3 mL)으로 켄칭하고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)에 이어서 SFC[컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG(250 mm × 30 mm,10 um); 이동상: (0.1% NH_3H_2O MeOH); B%: 30% 내지 30%, 3; 800분]로 정제하여 다음의 두 표제 화합물을 수득하였다:

[0604] 황색 오일로서 중간체 32(1.0 g, 36% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.68 (td, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 4H), 7.49-7.35 (m, 6H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H),

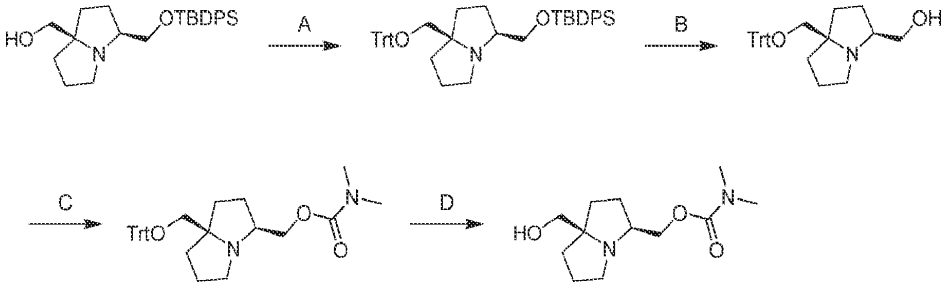
2.77 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.07 (s, 9H).

[0605] 황색 오일로서 중간체 33(1.0 g, 36% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.67 (br d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.80 (br dd, J = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.07 (s, 9H).

[0606] 중간체 34

[0607] 

[0608] ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[0609] 

[0610] 단계 A. (3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DCM(64.4 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(6.44 g, 1.0 당량) 및 TEA(3.98 g, 2.5 당량)의 용액에 0℃에서 TrtCl(8.77 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(10.3 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 652.8.

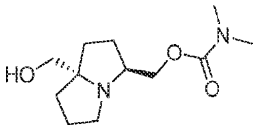
[0611] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(20.3 mL) 중 (3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(10.3 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(23.9 g, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(4.15 g, 57% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.49-7.38 (m, 6H), 7.29-7.17 (m, 9H), 3.44 (dd, J = 4.4, 10.4 Hz, 1H), 3.27 (br dd, J = 3.6, 10.8 Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.62 (td, J = 6.0, 11.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.78-1.48 (m, 6H).

[0612] 단계 C. ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DCM(42 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(4.15 g, 1.0 당량) 및 TEA(3.05 g, 3.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0 내지 5℃에서 (4-니트로페닐) 카보노클로리데이트(3.03 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. N-메틸메탄아민(2.0 M, 7.5 mL, 1.5 당량)을 N_2 하에 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, DCM(3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(2.03 g, 41% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 485.7.

[0613] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DCM(20 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(2.03 g, 1.0 당량)의 용액에 TFA(4.78 g, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(10 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 컬럼 크로마토그래피[Al_2O_3, 석유 에테

르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1, 디클로로메탄/메탄올 = 15:1]로 정제하여 표제 화합물(834 mg, 82% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 4.03-3.93 (m, 2H), 3.41-3.18 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 6H), 2.80 (td, *J* = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 3H).

[0614] 중간체 35

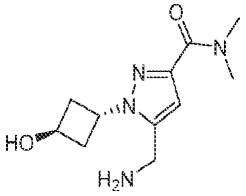


[0615]

[0616] ((3S,7aS)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

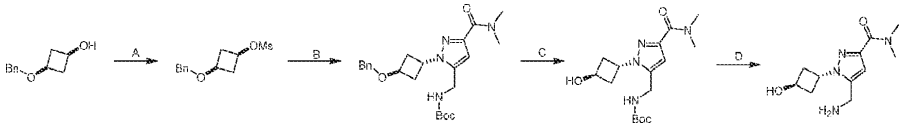
[0617] 중간체 34에 따라 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올로부터 합성되었다. 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 4.00 (dq, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 6H), 2.80 (td, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 2.09-1.46 (m, 8H).

[0618] 중간체 36



[0619]

[0620] 5-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드



[0621]

[0622] 단계 A. 시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 메탄설포네이트: DCM(10 mL) 중 시스-3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-올(1.0 g, 1.0 당량), DMAP(68.6 mg, 0.1 당량) 및 TEA(1.7 g, 3.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 메틸설포닐 메탄설포네이트(2.0 g, 11.2 mmol, 2.0 당량)를 적가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음에 의해 서서히 켄칭한 다음, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 5/1)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 97.4% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.39-7.28 (m, 5H), 4.66 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.75 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H).

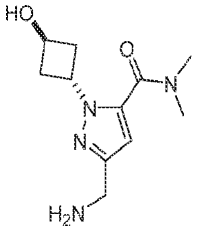
[0623] 단계 B. tert-부틸 ((1-(트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트: DMF(2 mL) 중 tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(100 mg, 1.0 당량) 및 시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 메탄설포네이트(143 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 Cs_2CO_3(364 mg, 3.0 당량)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 90℃까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(3 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(4 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 분취용 TLC(SiO_2, PE/EA = 3:1)로 정제하여 표제 화합물(38 mg, 20% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.28-7.21 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.42-4.39 (m, 3H), 4.26 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). 다른 위치이성질체도 관찰되었다.

[0624] 단계 C. tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트: MeOH(3 mL) 중 tert-부틸 ((1-(트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-

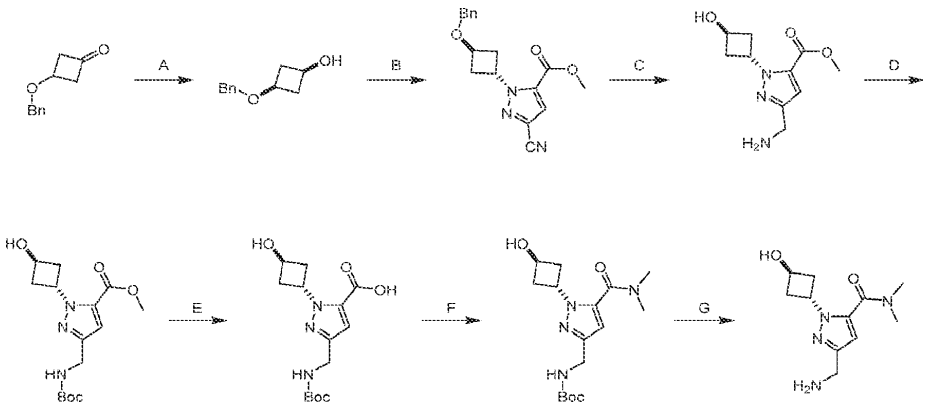
5-일)메틸)카르바메이트(175 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 Pd/C(100 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 수회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 psi) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.48 (s, 1H), 5.01-4.89 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.12-3.92 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 3H), 2.71 (td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0625] 단계 D. 5-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: 디옥산(1 mL) 중 tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 HCl/디옥산(4 M, 4.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물(70 mg, 미정제물, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 239.2.

[0626] 중간체 37

[0627] 

[0628] 3-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[0629] 

[0630] 단계 A. 시스-3-(벤질옥시)사이클로부탄올: MeOH(120 mL) 중 3-(벤질옥시)사이클로부타논(7.00 g, 1.0 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 $NaBH_4$(1.80 g, 1.2 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 포화 염화암모늄 용액(300 mL)으로 서서히 켄칭하고, 농축하여 MeOH를 제거하고, EtOAc(70 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(6.88 g, 94% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) *δ* = 7.39-7.29 (m, 5H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H).

[0631] 단계 B. 메틸 1-(트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-시아노-1H-피라졸-5-카르복실레이트: THF(40 mL) 중 메틸 5-시아노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(1.80 g, 1.0 당량), 시스-3-(벤질옥시)사이클로부탄올(2.12 g, 1.0 당량) 및 PPh_3(6.25 g, 2.0 당량)의 혼합물에 DIAD(4.82 g, 4.6 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안, 그리고 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 80 g sepaflash® 실리카 플래시 컬럼, 100 mL/분으로 30% 에틸 아세테이트 /석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 71% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) *δ* = 7.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.95-5.78 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.45 (ddd, *J* = 2.4, 4.4, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H).

[0632] 단계 C. 메틸 3-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트: MeOH(20 mL) 및 HCl 용액(1 mL, MeOH 중 2 M) 중 메틸 1-(트랜스 -3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-시아노-1H-피라졸-5-카르복실레이트(600 mg, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(100 mg, 10% 순도, 습윤)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2 분위기(15 psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(500 mg, 99% 수율, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

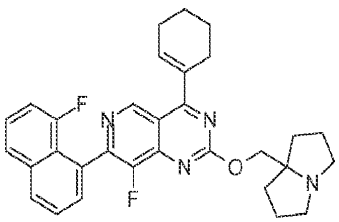
[0633] 단계 D. 메틸 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트: 디클로로메탄(10 mL) 중 메틸 3-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량, HCl) 및 TEA(580 mg, 0.8 mL, 3.0 당량)의 혼합물에 Boc_2O(625 mg, 0.6 mL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 40 g sepaflash® 실리카 플래시 컬럼, 50 mL/분으로 50 내지 70% EtOAc/PE 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 31% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.76 (s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.34 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.50 (ddd, J = 4.0, 8.4, 13.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 326.1.

[0634] 단계 E: 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-카르복실산: MeOH(2 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 메틸 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(200 mg, 1 당량)의 용액에 KOH(51.7 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음으로 서서히 켄칭한 다음, DCM(5 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(166 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.43-13.08 (m, 1H), 7.29 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.15 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.29 (ddd, J = 4.0, 8.5, 12.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

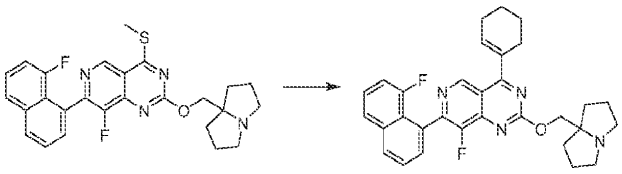
[0635] 단계 F. tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트: DMF(2 mL) 중 3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-카르복실산(143 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(93.6 mg, 2.5 당량, HCl)의 용액에 DIEA(297 mg, 5.0 당량) 및 HATU(524 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(5 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(5 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물(155 mg, 94.7% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0636] 단계 G. 3-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: 디옥산(1 mL) 중 tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(155 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 239.0.

[0637] 실시예 524

[0638] 

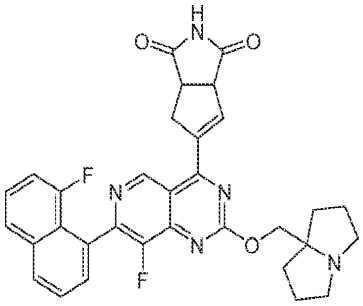
[0639] 4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘



[0640]

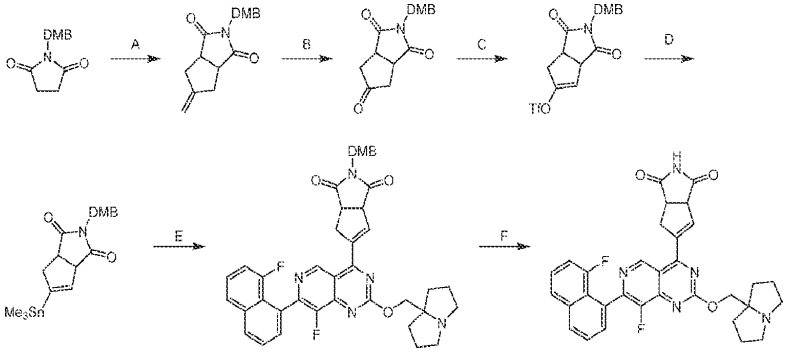
[0641] THF(2 mL) 중 중간체 1(60 mg, 1 당량), 트리부틸(사이클로헥센-1-일)스탄난(93.1 mg, 2 당량), 제1구리;2-하이드록시-3-메틸-벤조에이트(80.8 mg, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$(14.5 mg, 0.1 당량)를 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물**(20 mL)로 세척하고, **에틸 아세테이트**(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 **염수**(20 mL)로 세척하고, **황산나트륨** 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um;이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 23% 내지 53%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(1.27 mg, 2.45 μmol, 1.95% 수율)을 회백색 고체(0.23 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27 (s, 1H), 8.67 - 8.47 (m, 1H), 8.14 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.54 (dt, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.0, 13.2 Hz, 1H), 6.49 (br t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.19 (br dd, J = 5.8, 10.8 Hz, 2H), 2.81 (td, J = 6.5, 10.8 Hz, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.13 (br dd, J = 6.5, 12.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 10H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 513.3. LCMS (ESI, M+1): m/z = 513.3.

[0642] 실시예 525



[0643]

[0644] 5-(8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,6a-디하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온



[0645]

[0646] 단계 A. <u>2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-5-메틸렌-3a,4,6,6a-테트라하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3-디온:</u> THF(200 mL) 중 1-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]피롤리딘-2,5-디온(12.0 g, 1.0 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 LDA(2 M, 144 mL, 6.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -78℃까지 냉각시키고, THF(100 mL) 중 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔(24.1 g, 4.0 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 20℃까지 가온되게 하고, 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(500 mL) 및 물(500 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(300 mL × 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(5.50 g, 21% 수율, 55% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 - 6.34

(m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H)

[0647] 단계 B. 2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3a,4,6,6a-테트라하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3,5-트리온: THF(20 mL) 및 H_2O(20 mL) 중 2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-5-메틸렌-3a,4,6,6a-테트라하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3-디온(2.00 g, 1.0 당량)의 용액에 $NaIO_4$(5.68 g, 4.0 당량) 및 $K_2OsO_4.2H_2O$(122 mg, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(850 mg, 42% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H)

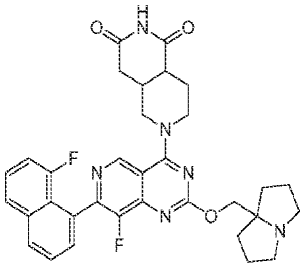
[0648] 단계 C. [2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소-6,6a-디하이드로-3aH-사이클로펜타[c]피롤-5-일]트리플루오로메탄설포네이트: THF(12 mL) 중 2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3a,4,6,6a-테트라하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3,5-트리온(850 mg, 1.0 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 LDA(2 M, 1.7 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF(6 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)메탄설폰아미드(1.00 g, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(100 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(410 mg, 34% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 2H), 5.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.57 (m, 2H), 3.89 (qd, J = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.46 (ddd, J = 2.8, 7.8, 10.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H)

[0649] 단계 D. 2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-5-트리메틸스탄닐-6,6a-디하이드로-3aH-사이클로펜타[c]피롤-1,3-디온: THF(2 mL) 중 [2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소-6,6a-디하이드로-3aH-사이클로펜타[c]피롤-5-일]트리플루오로메탄설포네이트(100 mg, 1.0 당량) 및 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난(29.2 mg, 1.2 당량)의 용액에 LiCl(29.2 mg, 3.0 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(53.1 mg, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 48% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 2H), 5.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 2.4, 5.0 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 0.18 (s, 9H)

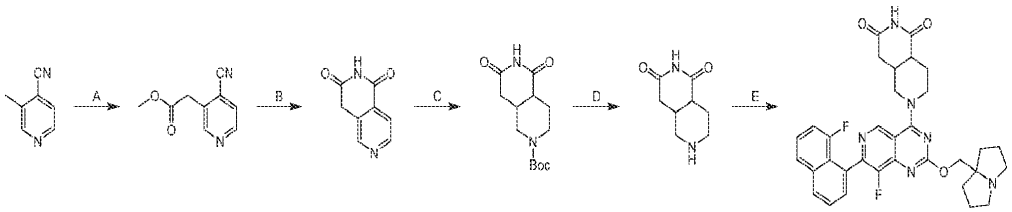
[0650] 단계 E. 2-(3,4-디메톡시벤질)-5-(8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,6a-디하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온: THF(1 mL) 중 중간체 1(40.0 mg, 1.0 당량) 및 2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-5-트리메틸스탄닐-6,6a-디하이드로-3aH-사이클로펜타[c]피롤-1,3-디온(48.9 mg, 1.3 당량)의 용액에 티오펜-2-카보닐옥시구리(23.9 mg, 1.5 당량), $Pd_2(dba)_3$(7.65 mg, 0.1 당량) 및 트리스(2-푸릴)포스핀(5.82 mg, 0.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1 및 에틸 아세테이트/MeOH 10:1)로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 76% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.46 - 6.38 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 3.71 (d, J = 16.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.36 - 3.02 (m, 2H), 2.86 - 2.59 (m, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H);

[0651] 단계 F. 5-(8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,6a-디하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온: ACN(1 mL) 중 2-(3,4-디메톡시벤질)-5-(8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,6a-디하이드로사이클로펜타[c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 H_2O(1 mg) 중 CAN(153 mg, 5.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL × 5)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1 및 에틸 아세테이트/MeOH 10:1) 및 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하여 표제 화합물(0.80 mg, 2.2% 수율)을 황색 고체(0.40 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.34 (s, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.03 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.41 (br dd, J = 6.0, 13.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.12 (br dd, J = 6.4, 12.8 Hz, 2H), 2.01 (br dd, J = 6.4, 13.2 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 568.2.

[0652] 실시예 526

[0653] 

[0654] 6-(8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로-2,6-나프티리딘-1,3(2H,4H)-디온

[0655] 

[0656] 단계 A. 메틸 2-(4-시아노피리딘-3-일)아세테이트: THF(20 mL) 중 3-메틸이소니코티노니트릴(2.2 g, 1.0 당량) 및 디메틸 카르보네이트(2.52 g, 1.5 당량)의 혼합물에 -60℃에서 KHMDS(1 M, 37.2 mL, 2.0 당량)를 적가하였다. 반응물을 -60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(50 ml)으로 켄칭하고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 17% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 177.1.

[0657] 단계 B. 2,6-나프티리딘-1,3(2H,4H)-디온: 톨루엔(6 mL) 중 메틸 2-(4-시아노피리딘-3-일)아세테이트(300 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 클로라이드(78.8 mg, 0.05 당량) 및 (E)-아세트알데히드 옥심(503 mg, 5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 25℃에서 1시간 동안 메탄올(5 ml)로 분쇄하여 표제 화합물(170 mg, 45% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 163.0.

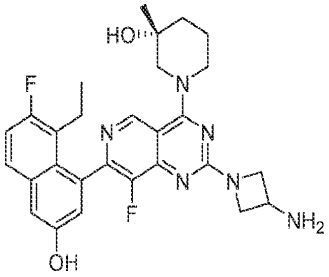
[0658] 단계 C. tert-부틸 5,7-디옥소옥타하이드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복실레이트: MeOH(10 mL) 중 2,6-나프티리딘-1,3(2H,4H)-디온(170 mg, 1.0 당량) 및 $(Boc)_2O$(333 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 Pd/C(30 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(50 psi) 분위기 하에 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(147 mg, 45% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI, M-55): m/z = 213.0.

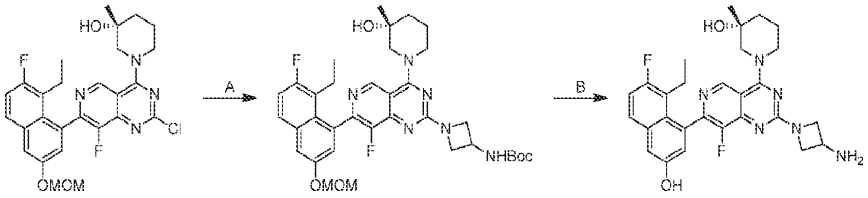
[0659] 단계 D. 헥사하이드로-2,6-나프티리딘-1,3(2H,4H)-디온: 디클로로메탄(2 mL) 중 tert-부틸 5,7-디옥소옥타하이드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복실레이트(147 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TFA(770 mg, 12 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(160 mg, 미정제물, TFA 염)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0660] 단계 E. 6-(8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로-2,6-나프티리딘-1,3(2H,4H)-디온: DMF(0.05 mL) 중 헥사하이드로-2,6-나프티리딘-1,3(2H,4H)-디온(160 mg, 5.0 당량, TFA) 및 8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(60 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIPEA(223 mg, 15 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 5% 내지 35%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(7.54 mg, 두 단계에 걸쳐 9.3% 수율)을 갈색 고체(0.95 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.18-9.10 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.30-3.89 (m, 3H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 4H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.77-2.42 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.12 (br dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 599.2.

[0661] 실시예 527

[0662] 

[0663] (R)-1-(2-(3-아미노아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

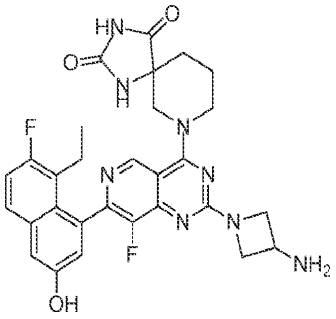
[0664] 

[0665] 단계 A. (R)-tert-부틸 (1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)카르바메이트: 디옥산(2 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.0 당량), tert-부틸 N-(아제티딘-3-일)카르바메이트(130 mg, 7 당량)의 혼합물에 DIPEA(244 mg, 5.0 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N2 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 희석하고(40 mL), 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(200 mg, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 665.3.

[0666] 단계 B. (R)-1-(2-(3-아미노아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디옥산(1.5 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸-1-피페리딜]피리도[4,3-d]피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]카르바메이트(150 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 564 μL, 10.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨(20 mL)으로 켄칭하였다. 혼

합물을 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(C18, A: 물[(0.1%FA)-ACN]; B: ACN, B%: 25분에 걸쳐 45% 내지 65%)로 정제하여 표제 화합물(96.3 mg, 82% 수율)을 백색 고체(0.52 포름산 염)로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 8.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.31 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 3H), 1.26 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 0.82 (q, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 521

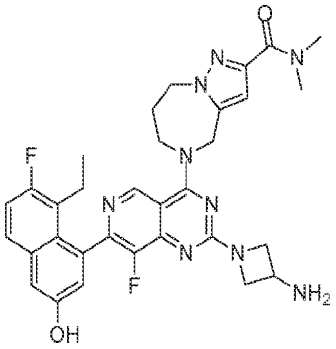
[0667] 실시예 528

[0668] 

[0669] 7-(2-(3-아미노아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0670] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 7-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온으로부터 표제 화합물을 백색 고체 (0.54 포름산 염)로서 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 4H), 3.93-3.69 (m, 4H), 3.55-3.25 (m, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 0.81-0.68 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 575.3.

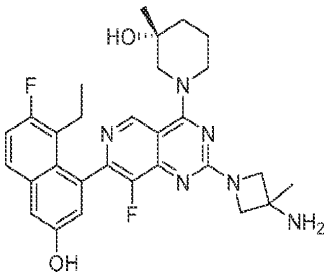
[0671] 실시예 529

[0672] 

[0673] 5-(2-(3-아미노아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[0674] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드로부터 표제 화합물을 백색 고체 (0.40 포름산 염)로서 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.95 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 2H), 4.57 - 4.43 (m, 4H), 4.33 (td, J = 5.6, 14.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.34 (br s, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 614.4.

[0675] 실시예 530

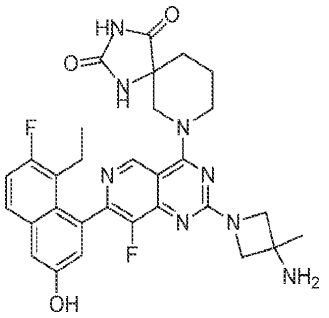


[0676]

[0677] (R)-1-(2-(3-아미노-3-메틸아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[0678] 단계 B에서 HCl·MeOH를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올 및 tert-부틸 N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체 (0.37 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올- d4) δ = 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.32 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 4.08 (br dd, J = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 3.46 (br s, 2H), 2.50 (ddd, J = 2.0, 7.2, 14.4 Hz, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.26 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 0.88-0.78 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 535.3.

[0679] 실시예 531

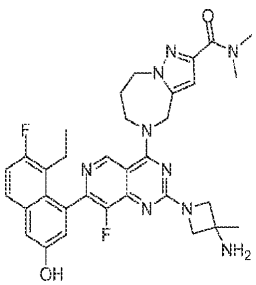


[0680]

[0681] 7-(2-(3-아미노-3-메틸아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0682] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 7-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 및 tert-부틸 N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체 (0.7 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 4.39-4.15 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 4H), 3.51-3.29 (m, 3H), 2.31-1.96 (m, 4H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.81-0.67 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 589.3

[0683] 실시예 532



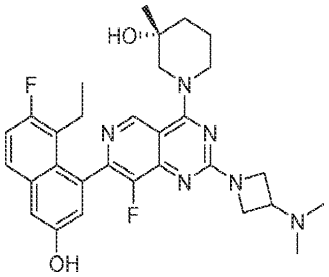
[0684]

[0685] 5-(2-(3-아미노-3-메틸아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3

-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[0686] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드 및 tert-부틸 N-(3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체 (0.31 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.95 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.25 - 5.03 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.35 (br d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.30 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 628.4.

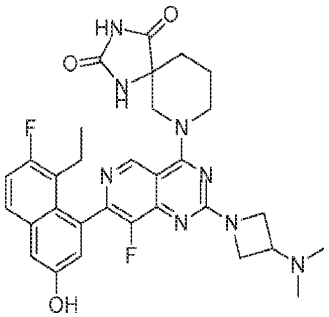
[0687] 실시예 533

[0688] 

[0689] (R)-1-(2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[0690] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올 및 N,N-디메틸아제티딘-3-아민 디하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체 (0.28 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 3H), 3.64 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.24 (dqd, J = 4.6, 7.4, 14.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.82 (br s, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.26 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 0.89 - 0.77 (m, 3H) ; LCMS (ESI, M+1): m/z =: 549.2.

[0691] 실시예 534

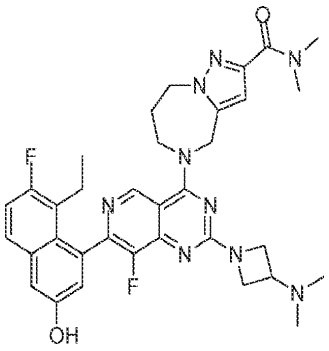
[0692] 

[0693] 7-(2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0694] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 7-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 및 N,N-디메틸아제티딘-3-아민 디하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체 (0.32 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87-10.62 (m, 1H), 10.17-9.53 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 4.37-4.09 (m, 4H),

3.99-3.87 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.47-2.17 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.83 (br t, J = 9.6 Hz, 2H), 0.80-0.68 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 603.4.

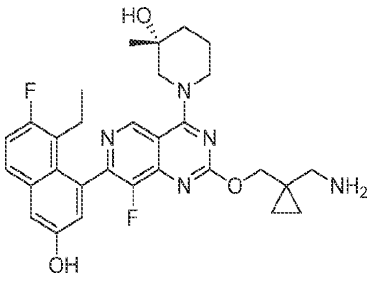
[0695] 실시예 535

[0696] 

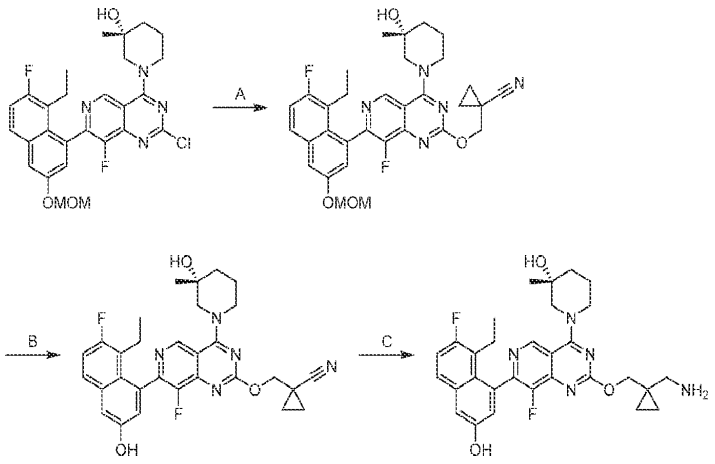
[0697] 5-(2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[0698] 실시예 527에 기재된 2단계 절차에 따라 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드 및 N,N-디메틸아제티딘-3-아민 디하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.28 - 5.02 (m, 2H), 4.52 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 8H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.4.

[0699] 실시예 536

[0700] 

[0701] (R)-1-(2-((1-(아미노메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[0702] 

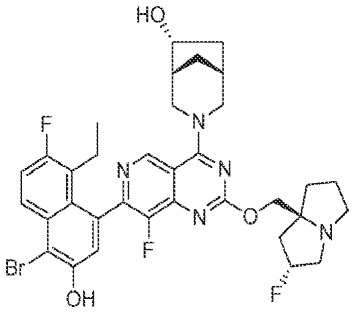
[0703] 단계 A. (R)-1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피

페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로판카르보니트릴: THF 중 t-BuONa(2 M, 3.40 mL, 2.0 당량)의 용액에 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르보니트릴(661 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF(10 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.80 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O(10 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 590.2.

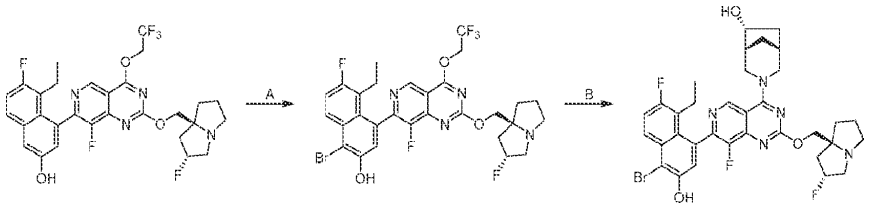
[0704] 단계 B. (R)-1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로판카르보니트릴: DCM(4 mL) 중 (R)-1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로판카르보니트릴(400 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(6.16 g, 4.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 $NaHCO_3$ 용액(8 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(15.4 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 546.3.

[0705] 단계 C. (R)-1-(2-((1-(아미노메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(2.5 mL) 중 PtO_2(83.2 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 (R)-1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로판카르보니트릴(200 mg, 1.0 당량) 및 HCl · MeOH(4 M, 1 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(10 mM FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(14.3 mg, 6.9% 수율)을 담황색 고체(0.9 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 1H), 4.43-4.00 (m, 4H), 3.69-3.43 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 1H), 2.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.25-1.92 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.17 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 0.81-0.53 (m, 7H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 550.2.

[0706] 실시예 537

[0707] 

[0708] (1R,5R,6R)-3-(7-(4-브로모-8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

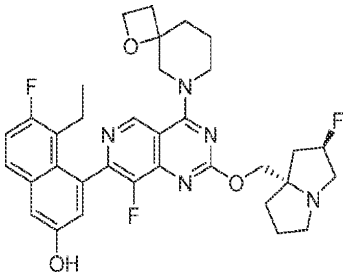
[0709] 

[0710] 단계 A. 1-브로모-5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(5.0 mL) 중 5-에틸-

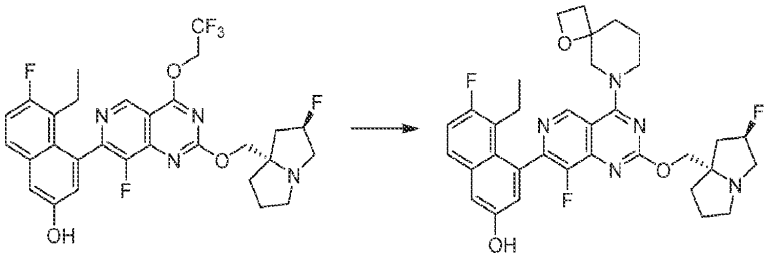
6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(340 mg, 1.0 당량)의 용액에 DMF(1.5 mL) 중 NBS(112 mg, 1.1 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2SO_3(25 mL)으로 희석하고, EtOAc(3 × 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $NaHCO_3$(2 × 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25 mm × 4 μm; A: 물(TFA), B: ACN; B%: 7분에 걸쳐 44% 내지 64%]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.47-5.17 (m, 3H), 4.34 -4.14 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 3H), 0.71 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+3): m/z = 673.0.

[0711] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(4-브로모-8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.15 mL) 중 1-브로모-5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50 mg, 1.0 당량) 및 (1S,5S,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(18.3 mg, 1.5 당량, HCl)의 용액에 DIPEA(48.1 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 39% 수율, FA)을 황색 고체(0.19 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (br s, 1H), 9.39-9.24 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (dt, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.39-5.18 (m, 1H), 4.93-4.66 (m, 2H), 4.64-4.50 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.37 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.10 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.03 (br s, 1H), 2.84 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 6H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.67 (br s, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H), 0.73 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+3): m/z = 698.0, 700.0.

[0712] 실시예 538

[0713] 

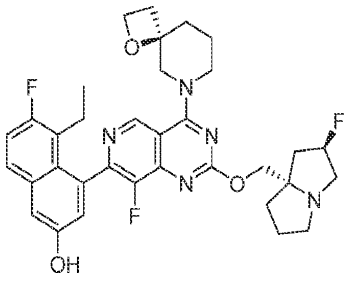
[0714] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0715] 

[0716] DMF(2 mL) 및 ACN(2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(350 mg, 1.00 당량), 1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난 옥살레이트(305 mg, 1.5 당량), K_3PO_4(1.25 g, 10 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼:

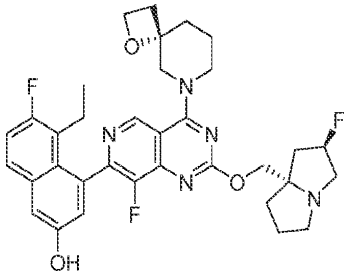
Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아)-ACN];B%: 41% 내지 71%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.29 - 9.21 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 3H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 2.4, 13.6, 19.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 3H), 3.00 (dt, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 3H), 2.37 - 2.12 (m, 5H), 2.02 - 1.76 (m, 6H), 0.87 - 0.69 (m, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.1

[0717] 실시예 539

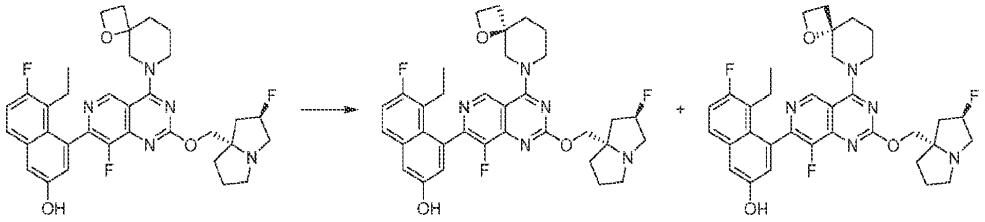
[0718] 

[0719] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((R)-1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0720] 실시예 540

[0721] 

[0722] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((S)-1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0723] 

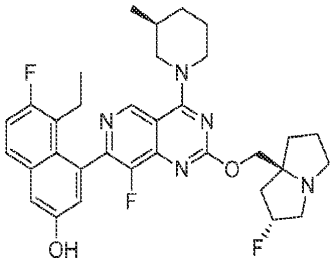
[0724] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올을 SFC[조건: 컬럼: REGIS(S,S)WHELK-O1(250 mm × 25 mm, 10 um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O ETOH];B%: 40% 내지 40%, 5.5분]로 분리하여

[0725] 실시예 539(51.3 mg, 36% 수율)를 황색 고체로서 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 3H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 13.6, 17.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 3H), 2.38 - 2.12 (m, 5H), 2.03 - 1.79 (m, 6H), 0.81 (q, J = 7.6 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.3.

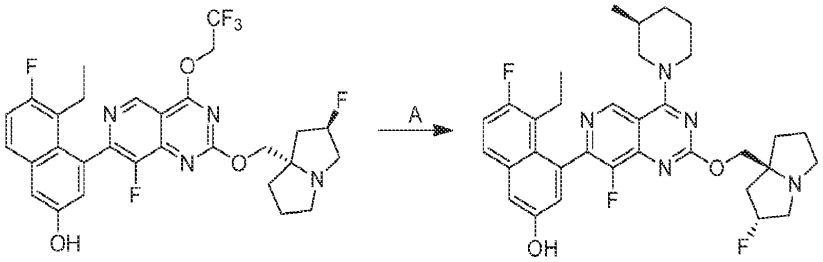
[0726] 실시예 540(49.5 mg, 34.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H),

7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 3H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 13.6, 18.0 Hz, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 3H), 2.34-2.13 (m, 5H), 2.03-1.82 (m, 6H), 0.81 (dt, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.3

[0727] 실시예 541

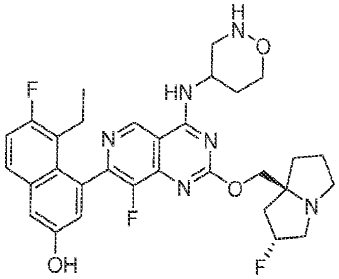
[0728] 

[0729] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

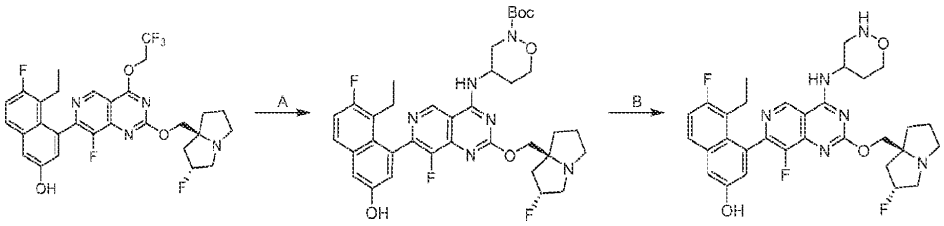
[0730] 

[0731] DMF(0.8 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1 당량) 및 (S)-3-메틸피페리딘(25.1 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIPEA(109 mg, 5 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 20% 내지 50%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(44.5 mg, 41% 수율, 0.2FA)을 백색 고체(1 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.02 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.48-5.24 (m, 1H), 4.68-4.49 (m, 2H), 4.44-4.27 (m, 2H), 3.56-3.32 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.49-1.75 (m, 12H), 1.40 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.03 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.3

[0732] 실시예 542

[0733] 

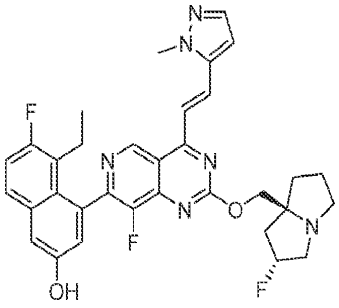
[0734] 4-(4-((1,2-옥사지난-4-일)아미노)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0735] 

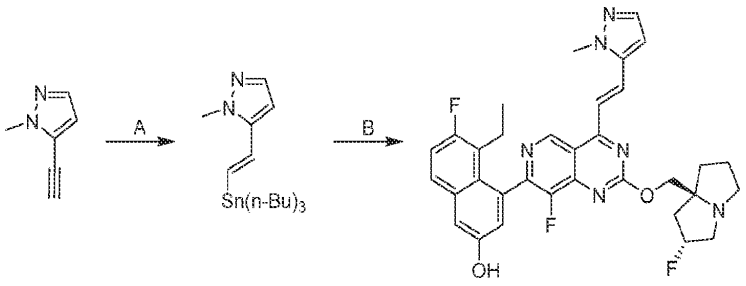
[0736] 단계 A tert-부틸 4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,2-옥사지난-2-카르복실레이트: 디메틸 포름아미드(1.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(107 mg, 10.0 당량) 및 tert-부틸 4-아미노옥사지난-2-카르복실레이트(20.5 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(40.0 mg, 미정제물)을 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 695.3.

[0737] 단계 B. 4-(4-((1,2-옥사지난-4-일)아미노)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DCM(1.0 mL) 중 tert-부틸 tert-부틸 4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,2-옥사지난-2-카르복실레이트(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(NH4HCO3)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(8.04 mg, 30% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.96 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.2-6.94 (m, 2H), 5.70-5.23 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.80 (br t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.26-3.11 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 4H), 2.15-1.84 (m, 7H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 595.4.

[0738] 실시예 543

[0739] 

[0740] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((E)-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)비닐)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

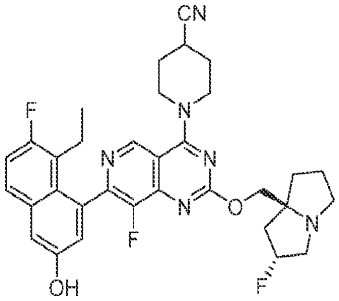
[0741] 

[0742] 단계 A. (E)-1-메틸-5-(2-(트리부틸스탄닐)비닐)-1H-피라졸: 톨루엔(7 mL) 중 5-에티닐-1-메틸-피라졸(477 mg, 1.0 당량) 및 Bu_3SnH(1.7 g, 1.3 당량)의 용액에 AIBN(36.9 mg, 0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 5.4% 수율)을 황색 오

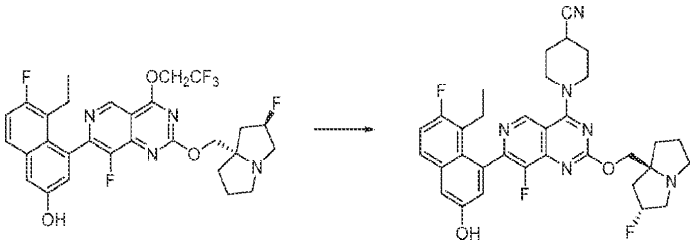
일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.56 - 1.52 (m, 6H), 1.49 - 1.43 (m, 6H), 1.34 - 1.31 (m, 6H), 0.92 - 0.90 (m, 9H).

[0743] 단계 B. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((E)-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)비닐)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: THF (1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(35 mg, 1.0 당량), (E)-1-메틸-5-(2-(트리부틸스탄닐)비닐)-1H-피라졸(33.4 mg, 1.3 당량), 티오펜-2,카르보닐옥시구리(18.5 mg, 1.5 당량), 트리스(2-푸릴)포스판(1.5 mg, 0.1 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$(17.8 mg, 0.3 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(5 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 분취용 TLC(SiO_2, DCM/MeOH 10:1)에 이어서 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(4 mg, 10.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 11.2, 15.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 6.86 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 1.6, 14.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.24 (m, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.25 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.50 - 2.17 (m, 6H), 0.85 - 0.67 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 601.2.

[0744] 실시예 544

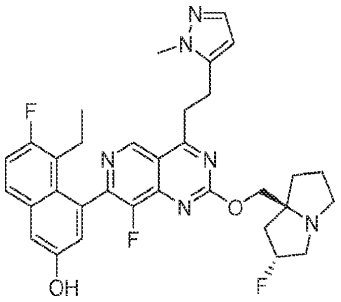
[0745] 

[0746] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르보니트릴

[0747] 

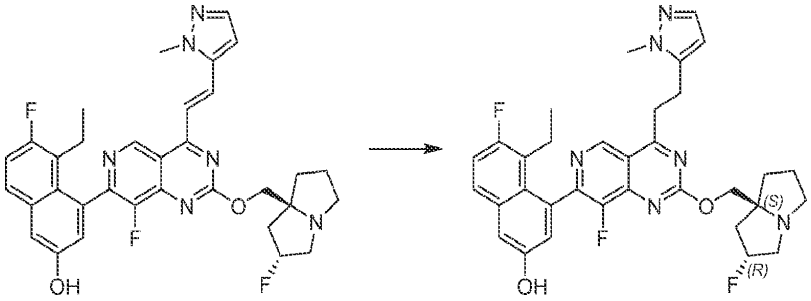
[0748] DMF(2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(60.0 mg, 1.0 당량) 및 피페리딘-4-카르보니트릴;하이드로클로라이드(55.6 mg, 3.0 당량, HCl)의 용액에 인산칼륨(214 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 43% 내지 73%, 9분]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(16.0 mg, 25% 수율,)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.04 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40-5.21 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 4H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 8H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 603.2.

[0749] 실시예 545



[0750]

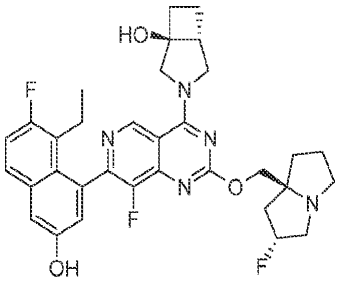
[0751] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)에틸)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



[0752]

[0753] THF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((E)-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)비닐)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(10 mg, 1 당량)의 용액에 Pd/C(5 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 H_2 분위기(15 Psi) 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% NH_4HCO_3 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(1.4 mg, 12.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.78 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 603.1.

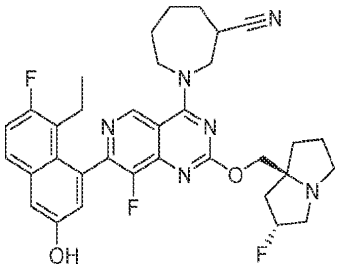
[0754] 실시예 546



[0755]

[0756] (1S,5R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-1-올. 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 황색 고체(0.38 포름산 염)로서 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 5.50-5.32 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.63-3.41 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 606.3.

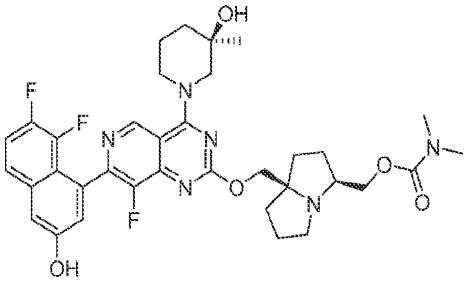
[0757] 실시예 547

[0758] 

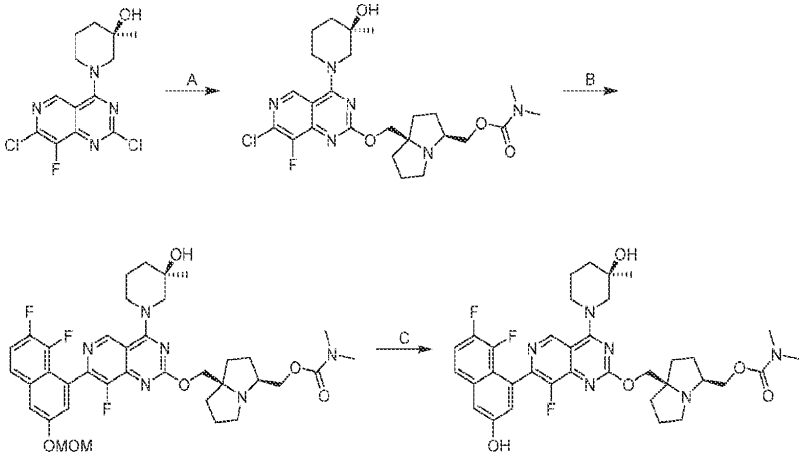
[0759] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-3-카르보니트릴

[0760] 반응 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 가열한 것을 제외하고는, 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21-9.24 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 5.28-5.51 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 3H), 4.03-4.35 (m, 3H), 3.39-3.65 (m, 4H), 3.13-3.23 (m, 1H), 2.04-2.59 (m, 11H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.48-1.65 (m, 1H), 0.75-0.84 ppm (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 617.4.

[0761] 실시예 548

[0762] 

[0763] ((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[0764] 

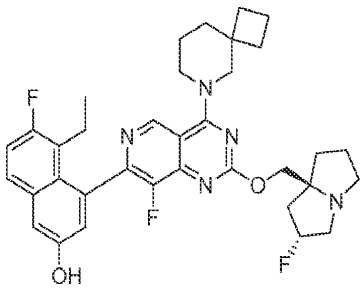
[0765] 단계 A ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: 톨루엔(5.0 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(165 mg, 1.1 당량)의 용액에 ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(110 mg, 1.0 당량), t-BuONa(131 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(20.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 디클로로메탄/메틸 알코올 10:1)로 정제하여 표제 화합물(70.0 mg, 29%

수율)을 수득하였다: LCMS (ESI, M+1): m/z = 537.1

[0766] 단계 B ((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-디플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.50 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트)(140 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(166 mg, 3.0 당량), CataCXium A Pd G3(19.0 mg, 0.1 당량) 및 2-(7,8-디플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(100mg, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO2, DCM/MeOH 10:1)로 정제하여 표제 화합물(80.0 mg, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 725.4

[0767] 단계 C ((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: EtOAc(3.00 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-디플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(70.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/MeOH(4 M, 3.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 44%, 7분)로 정제하여 표제 화합물(5.15 mg, 7% 수율,)을 백색 고체(1 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 3H), 4.16 (td, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J = 4.0, 6.8, 10.8 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 6H), 2.28 (td, J = 6.4, 12.6 Hz, 1H), 2.21 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.12-1.90 (m, 5H), 1.89-1.76 (m, 5H), 1.31-1.27 (m, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 681.4

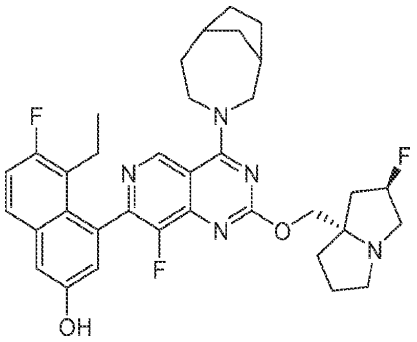
[0768] 실시예 549

[0769] 

[0770] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

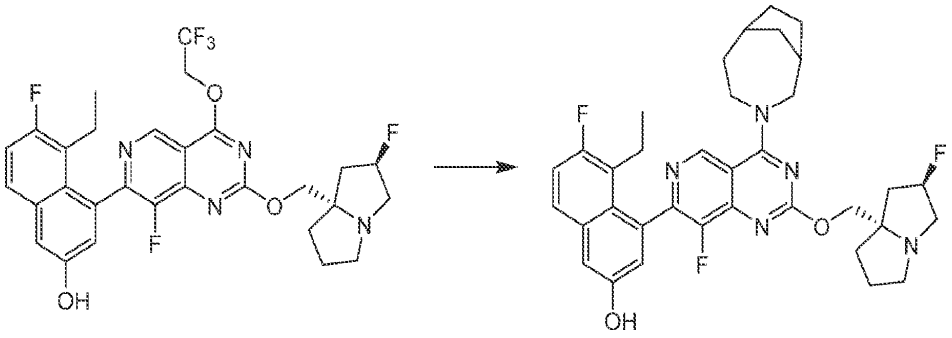
[0771] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.21 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.17 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.00 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.88-1.73 (m, 8H), 1.74-1.73 (m, 1H), 0.80 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.3.

[0772] 실시예 550



[0773]

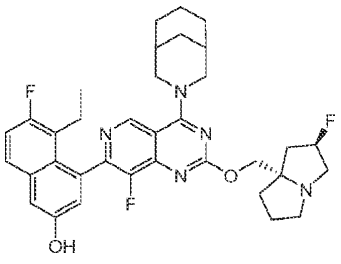
[0774] 4-(4-(3-아자바이사이클로[4.2.1]노난-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올



[0775]

[0776] DMF(0.1 mL) 중 3-아자바이사이클로[4.2.1]노난(20.5 mg, 3.0 당량, HCl)의 용액에 K_3PO_4(44.8 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(25.0 mg, 1.0 당량) 및 ACN(0.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(0.1% NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 56% 내지 86%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(6.07 mg, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.19 - 9.66 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 1H), 4.32 - 3.76 (m, 6H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.09 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.71 (m, 10H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.3.

[0777] 실시예 551



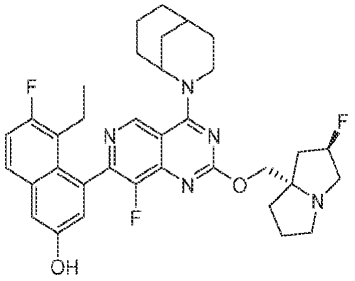
[0778]

[0779] 4-(4-(3-아자바이사이클로[3.3.1]노난-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0780] 실시예 550에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.95 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.78 -

3.65 (m, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 2.83 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (br d, J = 10.8 Hz, 5H), 1.91 - 1.72 (m, 8H), 1.67 (br s, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.5.

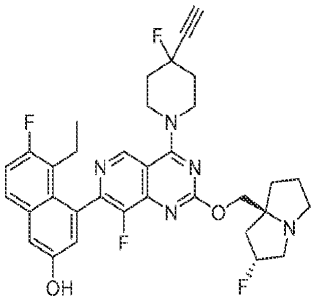
[0781] 실시예 552

[0782] 

[0783] 4-(4-(2-아자바이사이클로[3.3.1]노난-2-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0784] 실시예 550에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.03 - 9.86 (m, 1H), 9.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 5.36 - 5.20 (m, 1H), 5.04 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 4H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.82 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.33 (br s, 2H), 2.12 (br d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.02 - 1.86 (m, 5H), 1.83 - 1.72 (m, 6H), 0.73 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.5.

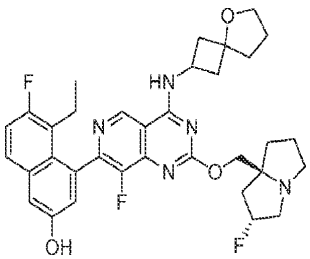
[0785] 실시예 553

[0786] 

[0787] 5-에틸-4-(4-(4-에티닐-4-플루오로피페리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0788] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.8, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.47-5.14 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 3H), 4.22-4.07 (m, 4H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.01 (dt, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.57-2.40 (m, 1H), 2.33-2.09 (m, 8H), 2.03-1.85 (m, 3H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.3.

[0789] 실시예 554

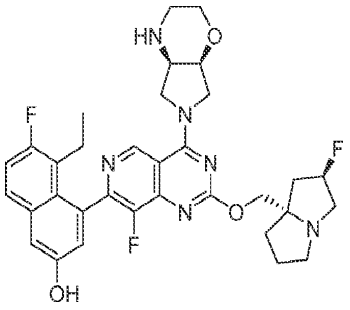
[0790] 

[0791] 4-(4-(5-옥사스피로[3.4]옥탄-2-일아미노)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-

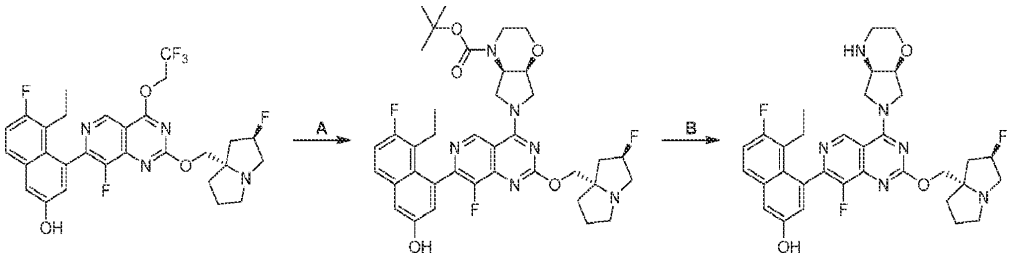
일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0792] 실시예 538에 기재된 절차(4A 분자체를 첨가하지 않은 경우는 제외)에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.31-9.19 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.62-5.31 (m, 1H), 4.62-4.35 (m, 4H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69-3.49 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.52-2.39 (m, 5H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 5H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: m/z = 620.3.

[0793] 실시예 555

[0794] 

[0795] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

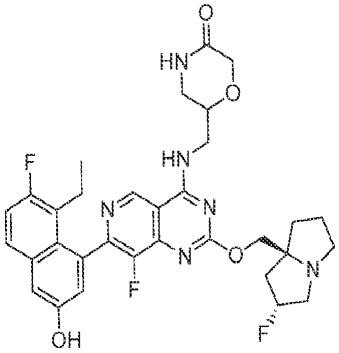
[0796] 

[0797] 단계 A. tert-부틸 (4aR,7aS)-6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4(4aH)-카르복실레이트: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(20.0 mg, 1.0 당량), tert-부틸(4aS,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사하이드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-카복실레이트(9.80 mg, 1.1 당량, HCl), K_3PO_4(35.8 mg, 5.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(8 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 82.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.22-9.03 (m, 1H), 7.51 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 1H), 5.41-5.16 (m, 1H), 4.81-4.49 (m, 1H), 4.35-4.02 (m, 6H), 4.01 - 3.72 (m, 3H), 3.66-3.50 (m, 1H), 3.40-3.13 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 3H), 0.87-0.74 (m, 3H).

[0798] 단계 B. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DCM(0.3 mL) 중 tert-부틸1 (4aR,7aS)-6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4(4aH)-카복실레이트(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(17 mg, HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.54-9.34 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.72-

5.48 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.74-4.50 (m, 3H), 4.48-4.24 (m, 3H), 4.20-4.02 (m, 2H), 4.02-3.84 (m, 4H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.49 (dt, J = 6.0, 10.4 Hz, 1H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ = -120, -136, -174; LCMS (ESI, M+1): m/z = 621.4.

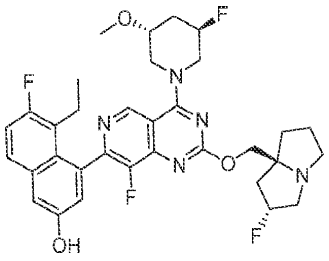
[0799] 실시예 556

[0800] 

[0801] 6-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)모르폴린-3-온

[0802] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.96-2.07 (m, 1 H) 2.09-2.20 (m, 3 H) 2.25 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 2.30-2.54 (m, 3 H) 3.16-3.25 (m, 1 H) 3.33-3.41 (m, 1 H) 3.43-3.54 (m, 4 H) 3.78-3.99 (m, 2 H) 4.13-4.29 (m, 3 H) 4.40-4.53 (m, 2 H) 5.32-5.52 (m, 1 H) 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1 H) 8.49 (br s, 1 H) 9.22 (s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 623.2 실시예 538 3.25에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.34 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (3 MHz, 메탄올-d4) δ = 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.96-2.07 (m, 1 H) 2.09-2.20 (m, 3 H) 2.25 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 2.30-2.54 (m, 3 H) 3.16-3.25 (m, 1 H) 3.33-3.41 (m, 1 H) 3.43-3.54 (m, 4 H) 3.78-3.99 (m, 2 H) 4.13-4.29 (m, 3 H) 4.40-4.53 (m, 2 H) 5.32-5.52 (m, 1 H) 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1 H) 8.49 (br s, 1 H) 9.22 (s, 1 H).

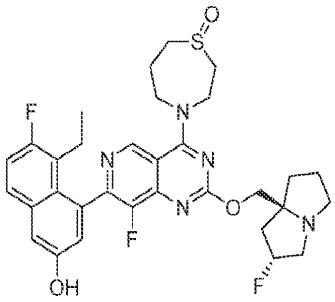
[0803] 실시예 557

[0804] 

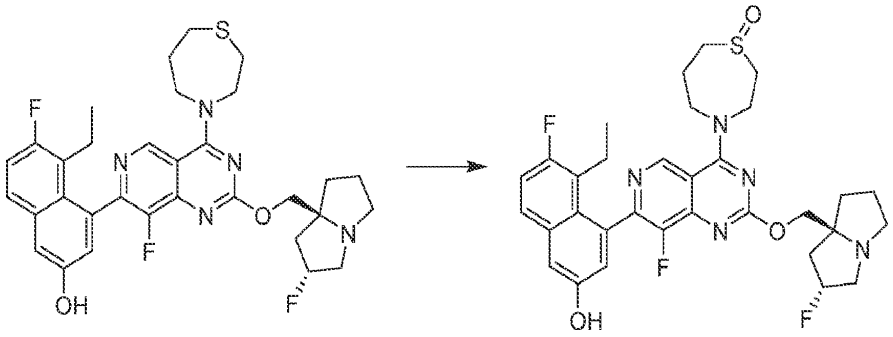
[0805] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-((3R,5R)-3-플루오로-5-메톡시피페리딘-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0806] 실시예 538에 기재된 절차(4A 분자체를 첨가하지 않은 경우는 제외)에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.8, 10.8 Hz, 1H), 5.55-5.39 (m, 1H), 5.15-4.99 (m, 1H), 4.61-4.43 (m, 3H), 4.34-4.15 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.63-2.39 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.25-1.95 (m, 6H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 626.4

[0807] 실시예 558

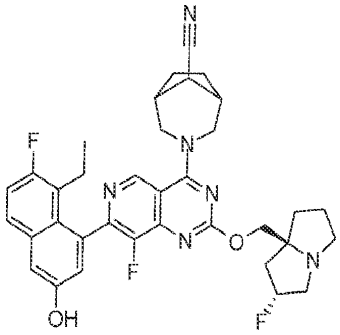
[0808] 

[0809] 4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-티아제판 1-옥사이드

[0810] 

[0811] 물(1 mL) 중 $NaIO_4$(33.2 mL, 1.1 당량)의 용액에 0℃에서 MeOH(33.2 mg) 및 디옥산(0.6 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1,4-티아제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(90.0 mg, 1.0 당량)의 용액을 첨가하고, 반응물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 33% 내지 63%]로 정제하여 표제 화합물(45.1 mg, 49% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.21 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 2.4, 17.2 Hz, 1H), 5.43-5.21 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.43-4.04 (m, 5H), 3.40 (br s, 2H), 3.35 (br s, 1H), 3.29-3.09 (m, 3H), 3.08-2.77 (m, 3H), 2.59-2.41 (m, 1H), 2.39-2.09 (m, 5H), 2.08-1.78 (m, 3H), 0.87-0.72 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 626.3.

[0812] 실시예 559

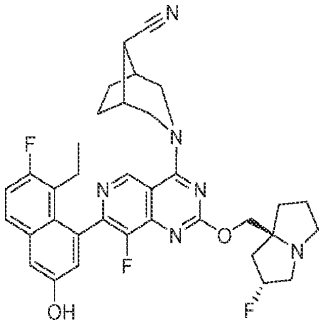
[0813] 

[0814] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르보니트릴

[0815] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.31 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.17-9.03 (m, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8

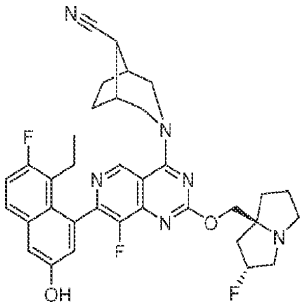
Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.54-5.22 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 2H), 4.47-4.33 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.73-3.59 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 3H), 3.25-3.02 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.51-2.30 (m, 3H), 2.24-2.03 (m, 5H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.75 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.79 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: m/z= 629.3.

[0816] 실시예 560

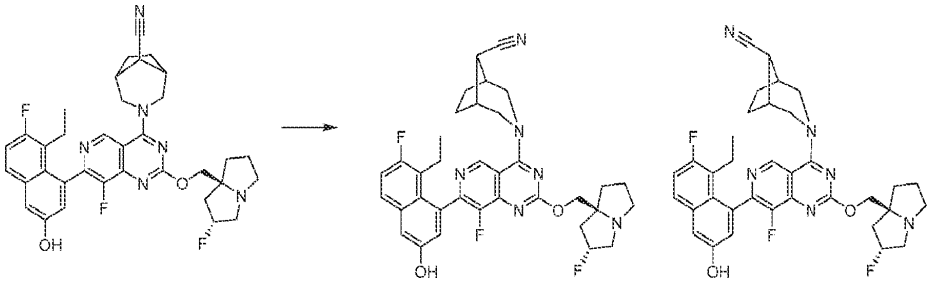
[0817] 

[0818] (1R,5S,8R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르보니트릴

[0819] 실시예 561

[0820] 

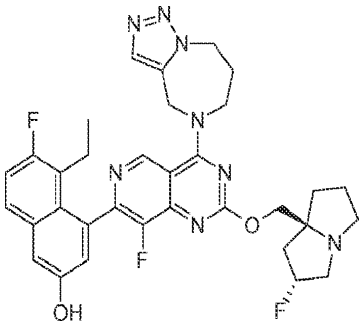
[0821] (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르보니트릴

[0822] 

[0823] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르보니트릴을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm, 10 um); 이동상: [0.1% NH3H2O ETOH];B%: 50% 내지 50%, 4.0분)로 정제하여 실시예 560(5.41 mg, 13% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.11 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.39-5.21 (m, 1H), 4.79-4.62 (m, 2H), 4.36-4.17 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.79 (br t, J = 6.0 Hz, 3H). LCMS ([ESI, M+1):]: m/z = 629.3. 그리고 실시예 561(13.8 mg, 33.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ = 9.04 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.41-5.22 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.75 (br s, 2H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 0.79 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 3H). LCMS ([ESI, M+1):]: m/z= 629.3.

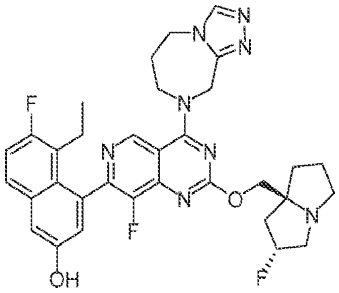
[0824] 실시예 562

[0825] 

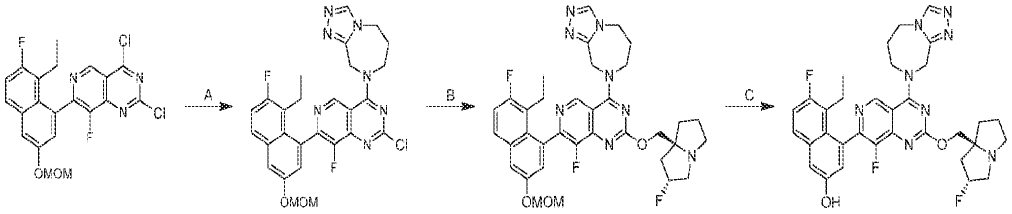
[0826] 4-(4-(7,8-디하이드로-4H-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0827] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 백색 고체(0.09 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27-9.15 (m, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.74-7.60 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.11-6.96 (m, 1H), 5.66-5.48 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.82-4.72 (m, 2H), 4.70-4.45 (m, 4H), 4.06-3.75 (m, 3H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.40 (br s, 6H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 0.84-0.70 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 631.3.

[0828] 실시예 563

[0829] 

[0830] 4-(4-(6,7-디하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-8(9H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0831] 

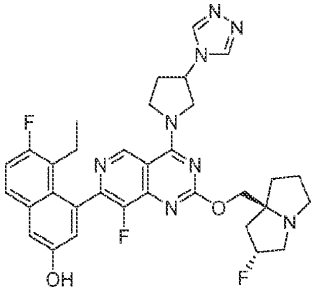
[0832] 단계 A. 8-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀: DMF(1.0 mL) 중 2,4-디클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘(146 mg, 0.80 당량) 및 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(56.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIPEA(157 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(22.81 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 89% 수율)을

백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 552.1.

[0833] 단계 B. 8-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀: 디옥산(5.0 mL) 중 ((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(115 mg, 2.0 당량) 및 8-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(200 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIPEA(140 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(200 mg, 11 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 36% 내지 66%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 20% 수율)을 백색의 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 675.2.

[0834] 단계 C. 4-(4-(6,7-디하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-8(9H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: 디클로로메탄(5.0 mL) 중 8-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/MeOH(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 27% 내지 57%, 9분]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(4.0 mg, 21% 수율, 99% 순도)을 백색 오일(0.26 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.17 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41-5.18 (m, 3H), 4.43-4.33 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 4H), 3.52-3.24 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.38-1.90 (m, 11H), 0.67 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 631.2.

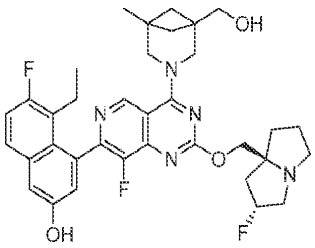
[0835] 실시예 564

[0836] 

[0837] 4-(4-(3-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)피롤리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0838] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38-5.04 (m, 2H), 4.59-4.39 (m, 1H), 4.31-4.05 (m, 5H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.90 (dt, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.64 (br dd, J = 4.8, 6.8 Hz, 1H), 2.55-2.32 (m, 2H), 2.29-2.07 (m, 2H), 2.02 (br dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 2H), 1.93-1.70 (m, 3H), 0.68 (br t, J = 7.2 Hz, 3H).; LCMS (ESI, M+1): m/z = 631.3.

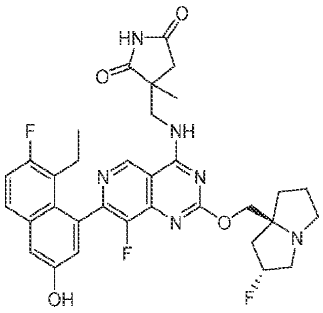
[0839] 실시예 565

[0840] 

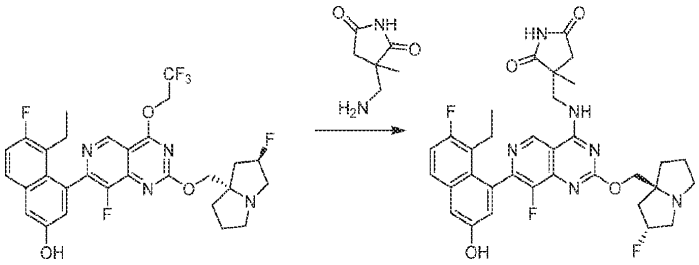
[0841] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-(하이드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0842] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.49 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.57-5.25 (m, 1H), 4.65-4.37 (m, 3H), 4.28-3.98 (m, 4H), 3.72-3.38 (m, 4H), 3.25-3.04 (m, 1H), 2.55-2.25 (m, 4H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.75 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.64 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.80 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.5

[0843] 실시예 566

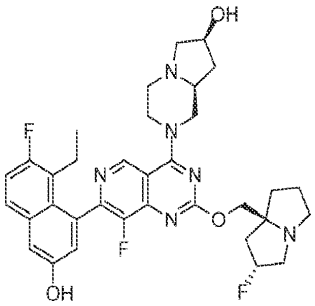
[0844] 

[0845] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-메틸피롤리딘-2,5-디온

[0846] 

[0847] DMF(1 mL) 중 3-(아미노메틸)-3-메틸-피롤리딘-2,5-디온(11.0 mg, 1.01 당량, 2HCl)의 용액에 K_3PO_4(53.7 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. ACN(0.4 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF(1 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 11분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하고, 추가로 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 33% 내지 63%]로 재정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(3.95 mg, 12% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 5.63 - 5.39 (m, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 13.8, 15.7 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (br s, 3H), 3.08 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.66 (br d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.42 (m, 3H), 2.41 - 2.08 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 0.80 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 635.4.

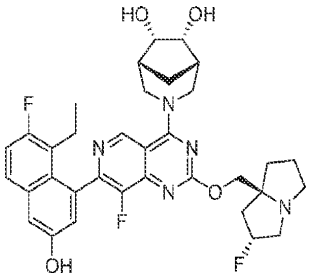
[0848] 실시예 567

[0849] 

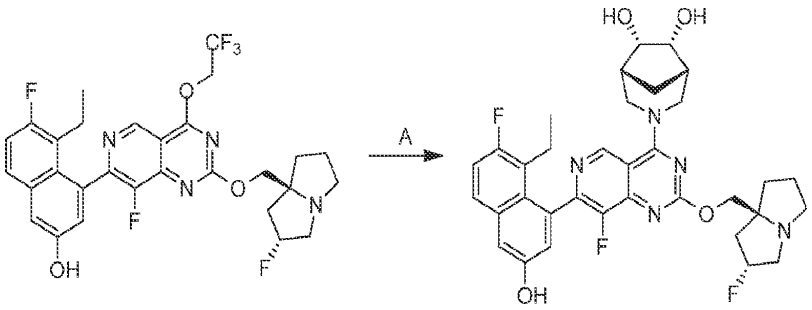
[0850] (7S,8aS)-2-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진-7-올

[0851] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.07 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 5.41-5.17 (m, 1H), 4.77 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.68 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.66 (br t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.03 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 4H), 2.33 - 2.10 (m, 5H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 1H), 0.79 (dt, J = 2.4, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 635.4

[0852] 실시예 568

[0853] 

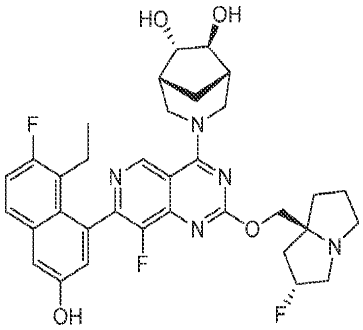
[0854] (1R,5S,6R,7S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올

[0855] 

[0856] DMF(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(107 mg, 3.0 당량), (1S,5R,6S,7R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올(Enamine Ltd에서 구입)(46 mg, 1.5 당량, HCl) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(10 mM FA); B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 11% 내지 41%]로 정제하여 표제 화합물(25.9 mg, 24% 수율)을 백색 고체(0.2 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.55-5.35 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 4H),

2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.3.

[0857] 실시예 569

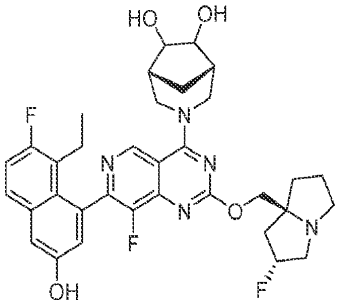


[0858]

[0859] (1R,5S,6S,7S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올 (입체화학은 임의로 할당되었음)

[0860] 실시예 568에 기재된 절차에 따라 중간체 5 피크 3 및 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.43-9.14 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 6.2, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (br t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 5.41-5.16 (m, 1H), 5.02-4.69 (m, 3H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.24 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.09 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.20-1.90 (m, 7H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.69 (br dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.22-8.84 (m, 1H), 7.58-7.41 (m, 1H), 7.21-7.02 (m, 2H), 6.98-6.57 (m, 1H), 5.38-5.08 (m, 1H), 4.87-4.10 (m, 5H), 4.00-3.65 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 1H), 3.29 (br s, 2H), 3.23-2.92 (m, 4H), 2.52-2.02 (m, 8H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -139.353, -172.075; LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.4.

[0861] 실시예 570



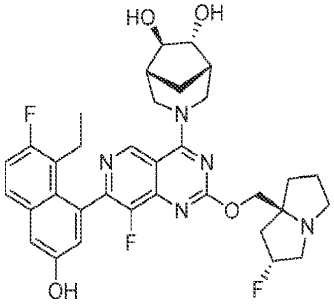
[0862]

[0863] (1R,5S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올 (입체화학은 임의로 할당되었음)

[0864] 실시예 568에 기재된 절차에 따라 중간체 5 피크 4 및 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.97-9.90 (m, 1H), 9.11-9.06 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.38-5.19 (m, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H),

3.02-2.99 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H), 0.75-0.69 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.629, -139.308, -172.150; LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.1.

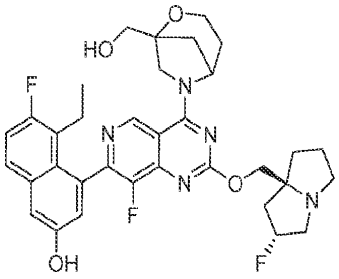
[0865] 실시예 571

[0866] 

[0867] (1R,5S,6R,7R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6,7-디올 (입체화학은 임의로 할당되었음)

[0868] 실시예 568에 기재된 절차에 따라 중간체 5 피크 1 및 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.93-9.86 (m, 1H), 9.33-9.24 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 5.02-4.69 (m, 3H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.622, -139.405, -172.127; LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.7.

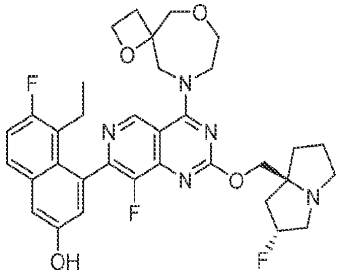
[0869] 실시예 572

[0870] 

[0871] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-(하이드록시메틸)-2-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0872] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.34 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.56-9.11 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57-5.27 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.28-4.13 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 4H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.3.

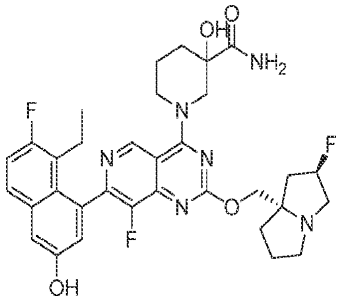
[0873] 실시예 573

[0874] 

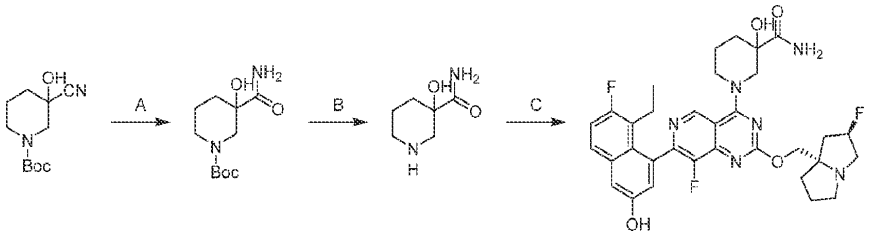
[0875] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0876] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.22 포름산염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.56 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.46-5.24 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 4H), 4.44-3.95 (m, 8H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.63-2.37 (m, 3H), 2.35-2.13 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.86-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.4.

[0877] 실시예 574

[0878] 

[0879] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-하이드록시피페리딘-3-카르복사미드

[0880] 

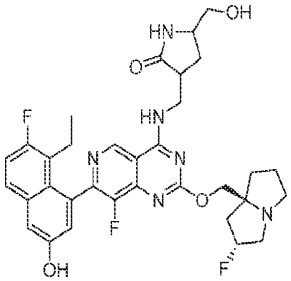
[0881] 단계 A. tert-부틸 3-카르바모일-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트: DCM(50 mL) 중 tert-부틸 3-시아노-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 1 당량)의 용액에 0℃에서 H_2SO_4(9.54 g, 5.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 수성 NaOH(7.00 g, 9.9 당량, 물 중 40%)로 약 7로 조정하였다. $(Boc)_2O$(19.3 g, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL) 및 물(50 mL)로 희석하고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1%FA)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(3.9 g, 43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.86 (br s, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.27 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.83 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 245.3.

[0882] 단계 B. 3-하이드록시피페리딘-3-카르복사미드: MeCN(5 mL) 중 tert-부틸 3-카바모일-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1

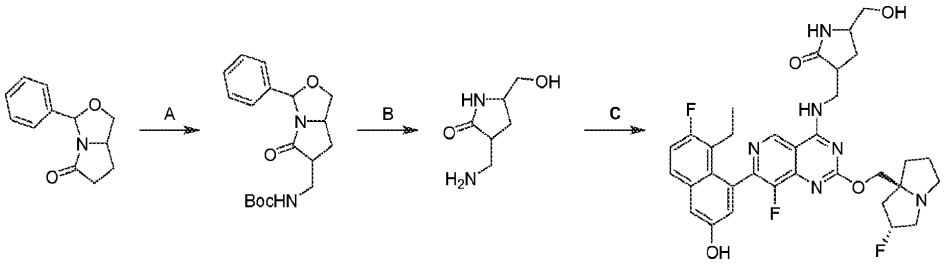
시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 표제 화합물(590 mg, 미정제물, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0883] 단계 C. 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-하이드록시피페리딘-3-카르복사미드: DMF(1 mL) 중 3-하이드록시피페리딘-3-카르복사미드(157 mg, 2 당량, HCl), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(257 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(280 mg, 5.0 당량)의 용액에 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 8% 내지 38%]에 이어서 분취용 HPLC[컬럼: Welch Ultimate XB-SiOH 250 × 50 × 10 um; A: 헥산, B: EtOH, B%: 15분에 걸쳐 10% 내지 50%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(8.91 mg, 3.2% 수율)을 백색 고체(0.50 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.23 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 4.71 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.29 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 4H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 0.85 - 0.73 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 637.3.

[0884] 실시예 575

[0885] 

[0886] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온

[0887] 

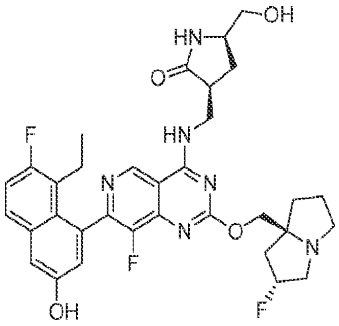
[0888] 단계 A. tert-부틸 ((5-옥소-3-페닐테트라하이드로-1H,3H-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일)메틸)카르바메이트: THF(15 mL) 중 tert-부틸 N-(벤젠설포닐메틸)카르바메이트(293.71 mg, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, LiHMDS(1 M, 2.07 mL, 2.1 당량)를 혼합물에 첨가한 후, 이를 N_2 분위기 하에 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(3 mL) 중 3-페닐테트라하이드로-3H,5H-피롤로[1,2-c]옥사졸-5-온(200 mg, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성물을 N_2 분위기 하에 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 78℃에서 수성 NH_4Cl(5 mL)을 첨가하여 켄칭한 다음, 물 30 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 60 mL(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 30.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.38 (s, 9 H) 1.59-1.76 (m, 1 H) 2.44 (br s, 2 H) 2.95-3.06 (m, 2 H) 3.43-3.50 (m, 1 H) 4.07-4.16 (m, 1 H) 4.17-4.24 (m, 1 H) 6.04-6.10 (m, 1 H) 6.77-6.91 (m, 1 H) 7.30-7.44 (m, 5 H).

[0889] 단계 B. 3-(아미노메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온: 디옥산(3.0 mL) 중 tert-부틸 ((5-옥소-3-페닐테트라하이드로-1H,3H-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일)메틸)카르바메이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M,

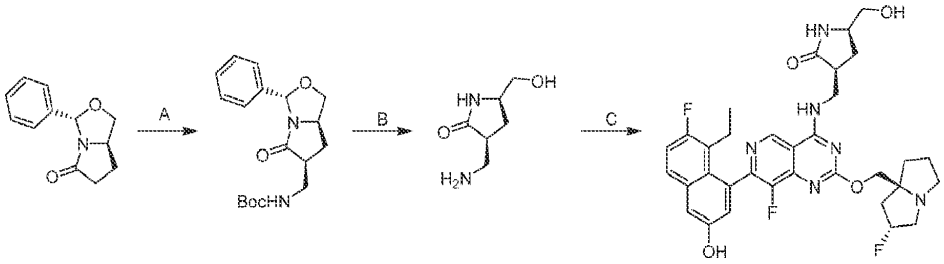
1.13 mL, 15.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 백색 고체를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0890] 단계 C. 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(80 mg, 1.0 당량), 3-(아미노메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(40 mg, 1.6 당량) 및 CH_3CN(1.0 mL)의 용액에 K_3PO_4(286 mg, 1.35 mmol, 10 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg, 25 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 44% 내지 74%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(6.1 mg, 6.71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 0.81 (br t, J = 7.6 Hz, 3 H) 1.77-1.90 (m, 1 H) 1.92-2.07 (m, 3 H) 2.11-2.29 (m, 4 H) 2.37 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H) 2.40-2.54 (m, 2 H) 2.99-3.13 (m, 2 H) 3.15-3.29 (m, 3 H) 3.47-3.58 (m, 2 H) 3.67 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1 H) 3.77 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H) 3.86-3.98 (m, 1 H) 3.99-4.08 (m, 1 H) 4.29-4.39 (m, 2 H) 5.26 (br s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.23-7.35 (m, 2 H) 7.69 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1 H) 9.16 (s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 637.3

[0891] 실시예 576

[0892] 

[0893] (3S,5R)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온

[0894] 

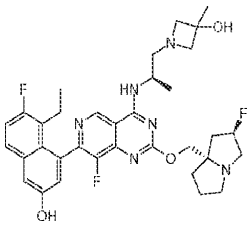
[0895] 단계 A. (((3S,6S,7aR)-5-옥소-3-페닐테트라하이드로-1H,3H-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일)메틸)카르바메이트: THF(3.0 mL) 중 tert-부틸 N-(p-톨릴설포닐메틸)카르바메이트(232 mg, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징한 다음, LDA(2 M, 2.0 당량)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 그리고 이어서, THF(3.0 mL) 중 (3S,7aR)-3-페닐테트라하이드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온(150 mg, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 질소 분위기 하에 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 -78℃에서 수성 NH_4Cl(5.0 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 12% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-55): m/z = 277.0

[0896] 단계 B. (3S,5R)-3-(아미노메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온: ACN(1.0 mL) 중 (((3S,6S,7aR)-5-옥소-3-페닐테트라하이드로-1H,3H-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일)메틸)카르바메이트(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4.0 M, 1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취

용 TLC[SiO_2, **DCM/MeOH 10/1**]로 정제하여 표제 화합물(10.0 mg, 76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0897] 단계 C. (3S,5R)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온: 디메틸포름아미드(1.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(10.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(20.0 mg, 1.0 당량), (3S,5R)-3-(아미노메틸)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(5.00 mg, 2.5 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: 물(수산화암모니아 (v/v))-ACN; B%: 22% 내지 52%, 9분]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(2.70 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.92 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.48-5.09 (m, 1H), 4.94-4.71 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 3H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.71 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 637.2

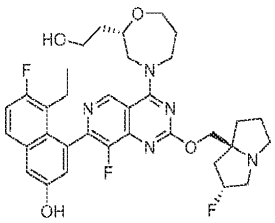
[0898] 실시예 577

[0899] 

[0900] 1-((R)-2-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)프로필)-3-메틸아제티딘-3-올

[0901] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여(4A 분자체를 첨가하지 않은 경우는 제외) 원하는 화합물을 백색 고체(1 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.65-5.25 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.19-3.51 (m, 8H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.71-2.31 (m, 4H), 2.39-2.20 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.42 (dd, *J* = 4.4, 6.6 Hz, 3H), 0.90 - 0.66 (m, 3H) ; LCMS (ESI,M+1):m/z=637.4.

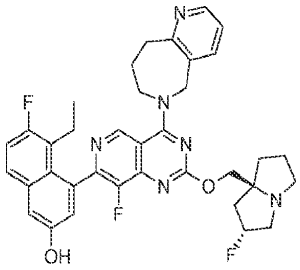
[0902] 실시예 578

[0903] 

[0904] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((S)-2-(2-하이드록시에틸)-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0905] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 갈색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (br t, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 4H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.75 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.08 (m, 6H), 2.04 - 1.77 (m, 5H), 0.85 - 0.71 (m, 3H); LCMS (ESI,M+1):m/z=638.3.

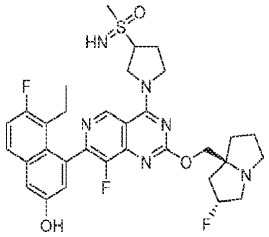
[0906] 실시예 579

[0907] 

[0908] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(5,7,8,9-테트라하이드로-6H-피리도[3,2-c]아제핀-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0909] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.88 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.17 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.57-5.37 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 2H), 4.51-4.33 (m, 4H), 3.81-3.56 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 3H), 2.60-2.06 (m, 10H), 0.77 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z=641.4.

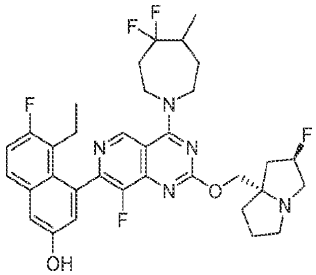
[0910] 실시예 580

[0911] 

[0912] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시) 4-(3-(S-메틸설폰이미도일)피롤리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0913] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (s, 1H), 7.62 (br dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 1H), 4.45 (br s, 2H), 4.34 (br dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.61 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.45 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 3H), 0.78 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI,M+1):m/z=641.3.

[0914] 실시예 581

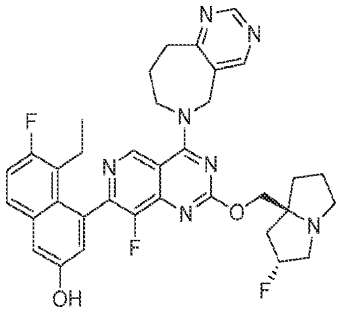
[0915] 

[0916] 4-(4-(4,4-디플루오로-5-메틸아제판-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0917] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.16 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.50-5.15 (m, 1H), 4.44-3.89 (m, 7H), 3.17-2.98 (m, 1H), 2.64-2.41 (m, 3H),

2.37-1.67 (m, 12H), 1.12-1.00 (m, 3H), 0.84-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.3.

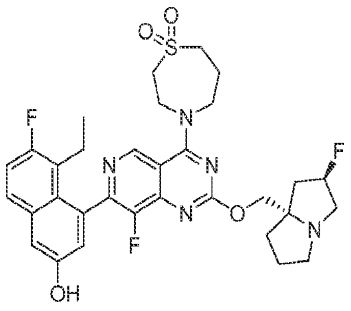
[0918] 실시예 582

[0919] 

[0920] 4-(4-(8,9-디하이드로-5H-피리미도[5,4-c]아제핀-6(7H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0921] 실시예 541에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 6을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.3 포름산 염)로서 수득하였다;. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.48-5.30 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 2H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.27-3.10 (m, 3H), 2.54-2.27 (m, 5H), 2.26-2.07 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 1H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.3.

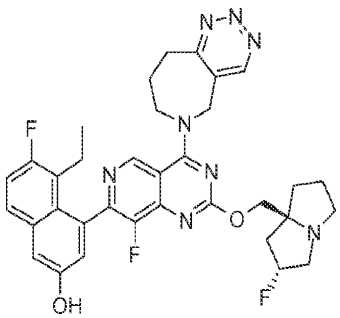
[0922] 실시예 583

[0923] 

[0924] 4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-티아제판 1,1-디옥사이드

[0925] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.3 포름산염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.51-5.26 (m, 1H), 4.54-4.20 (m, 6H), 3.73 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 3H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 0.86-0.71 (m, 3H); (ESI, M+1): m/z = 642.3.

[0926] 실시예 584

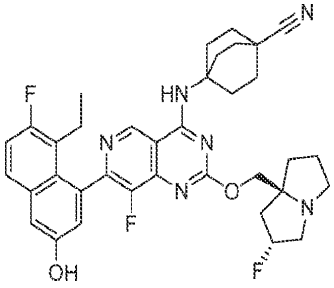
[0927] 

[0928] 4-(4-(8,9-디하이드로-5H-[1,2,3]트리아지노[5,4-c]아제핀-6(7H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥

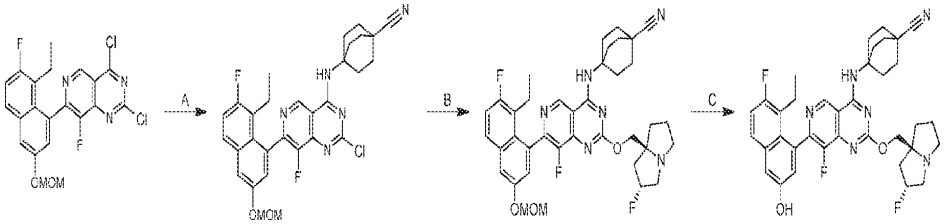
사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0929] 실시예 541에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 7을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.32 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.60-4.13 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.13 (br s, 4H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.39 (br s, 1H), 2.22-2.10 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H), 0.84-0.73 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 643.1.

[0930] 실시예 585

[0931] 

[0932] 4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴

[0933] 

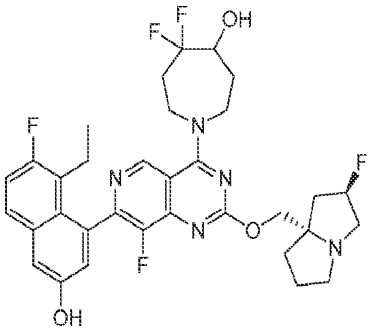
[0934] 단계 A. 4-((2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴: DMF(3.0 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(15 mg, 1.0 당량) 및 과량의 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴의 용액에 DIPEA(38.7 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(45 mg, 9.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 0 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 염수(30 mL × 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(70 mg, 미정제물)을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 564.2

[0935] 단계 B. 4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴: THF(3 mL) 중 4-((2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴(55 mg, 1.0 당량) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(46.6 mg, 3.0 당량)의 용액에 DIPEA(63 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg, 2.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 0 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 염수(20 mL × 3)로 세척하였다. 유기 상을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 20% 내지 50%, 7분]로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 687.2

[0936] 단계 C. 4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴: MeOH(1.5 mL) 중 4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴(20 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/MeOH(4 M, 1.5 mL, 206 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서

0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 16% 내지 46%, 10분)로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(3.8 mg, 20% 수율,)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.54-5.26 (m, 1H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.16 (dt, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 8H), 2.25-2.07 (m, 11H), 2.05-1.91 (m, 1H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 643.4

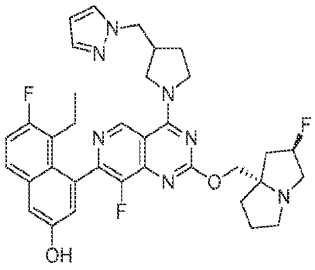
[0937] 실시예 586

[0938] 

[0939] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5,5-디플루오로아제판-4-올

[0940] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 0.74-0.86 (m, 3 H) 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H) 1.89 (br s, 1 H) 2.00 (br s, 2 H) 2.11-2.28 (m, 4 H) 2.31-2.41 (m, 2 H) 2.42-2.54 (m, 1 H) 2.70-2.90 (m, 1 H) 2.96-3.05 (m, 1 H) 3.16-3.26 (m, 2 H) 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) 3.87-3.96 (m, 1 H) 4.06 (br s, 1 H) 4.20-4.34 (m, 4 H) 5.18-5.41 (m, 1 H) 7.06 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1 H) 7.18-7.34 (m, 2 H) 7.66 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1 H) 9.17 (d, J = 4.0 Hz, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.2.

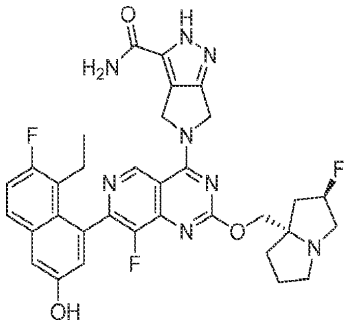
[0941] 실시예 587

[0942] 

[0943] 4-(4-(3-((1H-피라졸-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

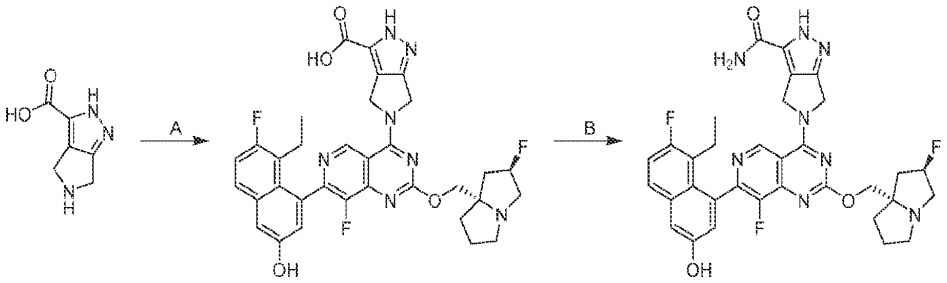
[0944] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.44 포름산염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.73 (br t, J = 6.8 Hz, 3 H) 1.76-1.88 (m, 4 H) 1.99-2.16 (m, 6 H) 2.31-2.36 (m, 1 H) 2.80-2.91 (m, 3 H) 3.10 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H) 4.06 (br d, J = 10.4 Hz, 2 H) 4.16 (br dd, J = 10.4, 2.44 Hz, 2 H) 4.25-4.36 (m, 3 H) 5.19-5.38 (m, 1 H) 6.27 (br d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.01 (br d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.30-7.40 (m, 2 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.73-7.86 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.6.

[0945] 실시예 588



[0946]

[0947] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복사미드

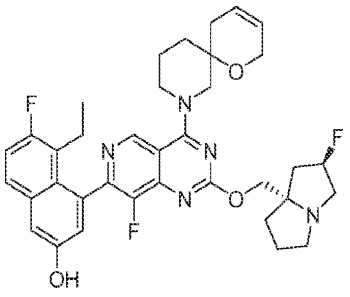


[0948]

[0949] 단계 A 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산: 디메틸포름아미드(1.0 mL) 중 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산(25.0 mg, 1.1 당량)의 용액에 K_3PO_4(94.5 mg, 3.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(87.9 mg, 1.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **에틸 아세테이트(40 mL)**와 **물(30 mL)** 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에 건조시켰다. 이어서, 이를 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체를 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 646.1.

[0950] 단계 B 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복사미드: DMF(1 mL) 중 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산(30 mg, 1 당량)의 용액에 DIPEA(12.01 mg, 2 당량), NH_4Cl(24.8 mg, 10 당량) 및 HATU(53.0 mg, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 28% 내지 58%, 8.5분]로 정제하여 표제 화합물(5.6 mg, 18% 수율)을 회색 고체(0.6 포름산염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.73 - 9.28 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 - 7.57 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 3H), 5.15 - 4.90 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.84 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 4H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 0.74 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 645.3

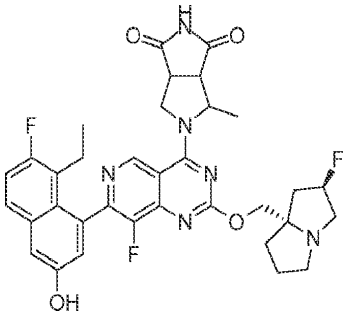
[0951] 실시예 589

[0952] 

[0953] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-8-아자스피로[5.5]운데크-3-엔-8-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0954] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.24-9.14 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 5.83-5.67 (m, 2H), 5.42-5.24 (m, 1H), 4.79-4.47 (m, 4H), 4.37-4.23 (m, 2H), 4.06 (br d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.54-2.31 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 5H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 1H), 0.80 (br t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 646.4,

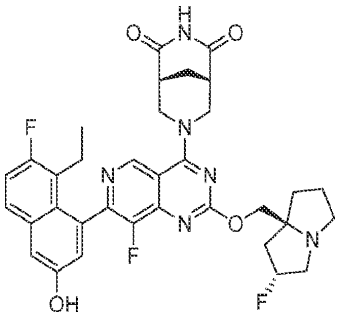
[0955] 실시예 590

[0956] 

[0957] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온

[0958] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 중간체 8을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.10 포름산 염)로서 생성하였다. SFC: Chiralcel OD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 등용매 용출: CO_2 중 40% 메탄올 + ACN(0.05% DEA), 3 mL/분, t_R = 0.553분, 1.073분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.59 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.55-5.22 (m, 1H), 4.75-4.43 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.54-2.11 (m, 7H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.084, -138.457, -73.675; LCMS (ESI, M+1): m/z = 647.3.

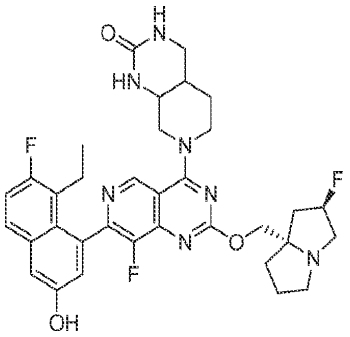
[0959] 실시예 591

[0960] 

[0961] (1R,5S)-7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,7-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-2,4-디온

[0962] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 중간체 9를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.1 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.04 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 2H), 7.07-7.06 (m, 1H), 5.45-5.31 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 4.01-3.78 (m, 2H), 3.55-3.33 (m, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.58-2.36 (m, 3H), 2.35-2.15 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 4H), 0.79-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 647.4.

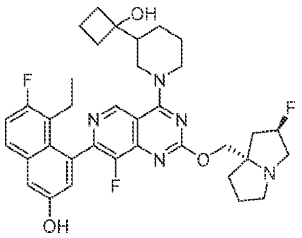
[0963] 실시예 592

[0964] 

[0965] 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)옥타하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2(1H)-온

[0966] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.05 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 3.93 - 3.70 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 4.2, 12.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 4H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 0.85 - 0.72 (m, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.2.

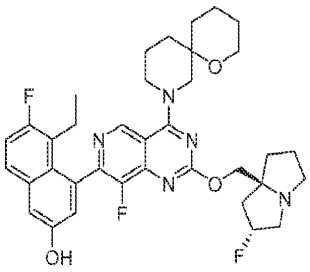
[0967] 실시예 593

[0968] 

[0969] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(3-(1-하이드록시사이클로부틸)피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0970] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.05 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.8, 4.4 Hz, 1H), 5.45-5.16 (m, 1H), 4.82-4.65 (m, 2H), 4.38-4.18 (m, 2H), 3.27-2.92 (m, 6H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.37-2.14 (m, 6H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.89-1.58 (m, 7H), 1.41-1.24 (m, 1H), 0.87-0.70 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.2.

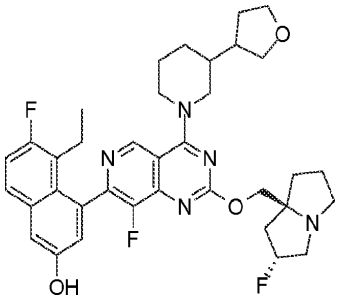
[0971] 실시예 594

[0972] 

[0973] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-8-아자스피로[5.5]운데칸-8-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0974] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체다(0.29 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.38 - 9.12 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (br dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 5.49-5.13 (m, 1H), 4.74-4.49 (m, 2H), 4.39-4.19 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.22 (br d, J = 20.0 Hz, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.57-2.21 (m, 5H), 2.17-1.88 (m, 6H), 1.77-1.42 (m, 9H), 0.82 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.3.

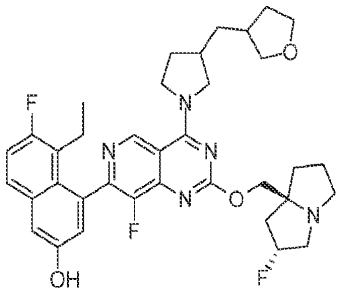
[0975] 실시예 595

[0976] 

[0977] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(3-(테트라하이드로푸란-3-일)피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0978] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.02 (dd, J = 1.6, 6.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14-6.98 (m, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.71-4.47 (m, 2H), 4.36-4.20 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.96 (br dd, J = 8.8, 16.8 Hz, 3H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 1H), 0.89-0.73 (m, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.2.

[0979] 실시예 596

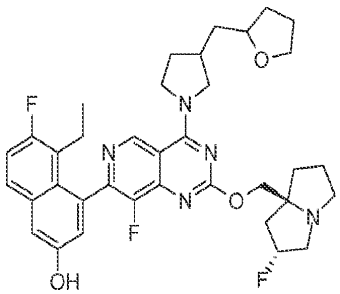


[0980]

[0981] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(3-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0982] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.1 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.29 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.28-3.99 (m, 5H), 3.92-3.57 (m, 5H), 3.16-2.95 (m, 4H), 2.83 (br d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.45 -1.94 (m, 11H), 1.89-1.37 (m, 8H), 0.73 (q, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.4.

[0983] 실시예 597

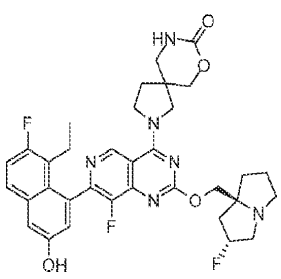


[0984]

[0985] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(3-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[0986] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.2 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm = 0.80 (q, J = 7.6 Hz, 3 H) 1.48-1.60 (m, 1 H) 1.68-1.85 (m, 3 H) 1.94 (br d, J = 6.4 Hz, 3 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 2.07-2.20 (m, 3 H) 2.20-2.41 (m, 3 H) 2.41 -2.60 (m, 2 H) 3.00-3.11 (m, 1 H) 3.20-3.31 (m, 3 H) 3.33-3.46 (m, 1 H) 3.68-3.74 (m, 1 H) 3.68-3.92 (m, 3 H) 3.92-4.02 (m, 1 H) 4.03-4.25 (m, 2 H) 4.26-4.33 (m, 1 H) 4.34-4.43 (m, 1 H) 5.23-5.44 (m, 1 H) 7.05 (dd, J = 6.8, 2.32 Hz, 1 H) 7.25 (t, J = 9.4 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1 H) 8.49 - 8.59 (m, 1 H) 9.26 (d, J = 4.4 Hz, 1 H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.4

[0987] 실시예 598

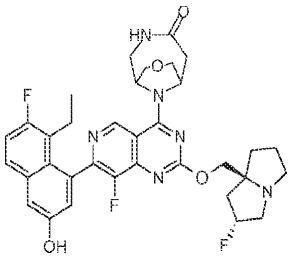


[0988]

[0989] 2-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-7-옥사-2,9-디아자스피로[4.5]데칸-8-온

[0990] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.41-5.19 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 6H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 6H), 2.01-1.86 (m, 3H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 649.1.

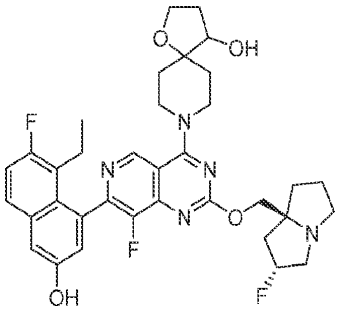
[0991] 실시예 599

[0992] 

[0993] 10-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-옥사-3,10-디아자바이사이클로[4.3.1]데칸-4-온

[0994] 단계 B에서 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반한 것을 제외하고는, 실시예 585에 대해 기재된 3단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.12 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.02 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 5.14-4.91 (m, 4H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 4H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 3H), 2.61-1.88 (m, 9H), 0.79 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 649.3.

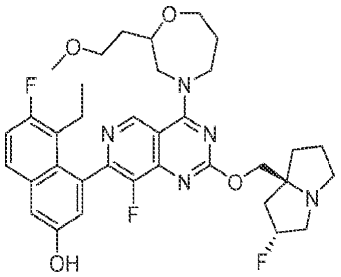
[0995] 실시예 600

[0996] 

[0997] 8-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-올

[0998] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.41 포름산 염)로서 생성하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 0.73-0.86 (m, 3 H) 1.75 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H) 1.87-2.06 (m, 5 H) 2.09-2.26 (m, 4 H) 2.32-2.42 (m, 2 H) 2.45-2.54 (m, 1 H) 3.14-3.25 (m, 1 H) 3.42-3.66 (m, 3 H) 3.78-3.95 (m, 3 H) 3.99-4.10 (m, 2 H) 4.37-4.56 (m, 4 H) 5.19-5.63 (m, 1 H) 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H) 8.50 (br s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 650.3.

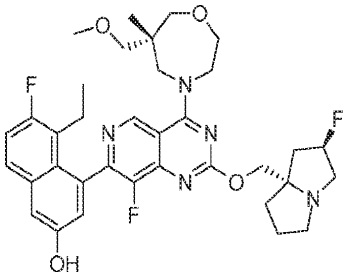
[0999] 실시예 601

[1000] 

[1001] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2-(2-메톡시에틸)-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1002] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.58 (m, 1H), 7.36-.17 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H), 4.46 (br t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.23-3.95 (m, 6H), 3.65-3.41 (m, 6H), 3.15-2.96 (m, 4H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.19-1.99 (m, 6H), 1.93-1.64 (m, 6H), 0.73 (td, J = 7.2, 12.4 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 652.4.

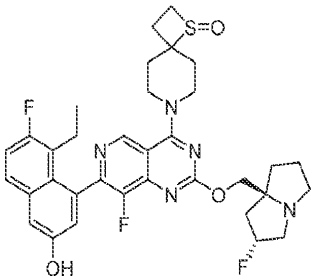
[1003] 실시예 602

[1004] 

[1005] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-6-(메톡시메틸)-6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1006] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(1.05 포름산 염)로서 생성하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.28-9.15 (m, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 5.51-5.33 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 3H), 4.34-4.20 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 3H), 3.71 (br dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.19 (br d, J = 9.6 Hz, 4H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.27-2.11 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.44-1.24 (m, 1H), 0.98 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 0.86-0.76 (m, 3H) LCMS [ESI, M+1]: m/z = 652.4

[1007] 실시예 603

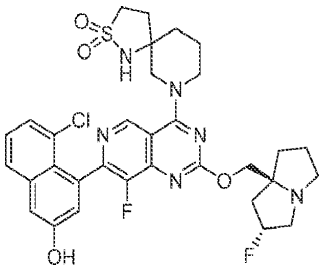
[1008] 

[1009] 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-티아-7-아자스피로[3.5]노난 1-옥사이드

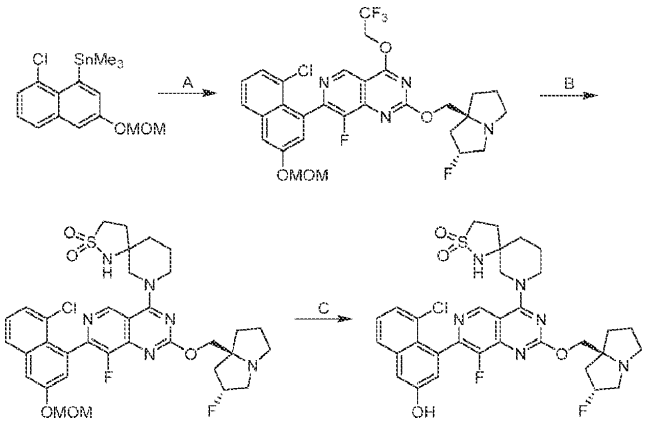
[1010] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ = 9.07 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 4H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.65 (ddd, J = 2.8, 8.0, 11.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 9.2 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 6H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 0.80 (br t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 652.3.

[1011] 실시예 604

[1012] 

[1013] 7-(7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

[1014] 

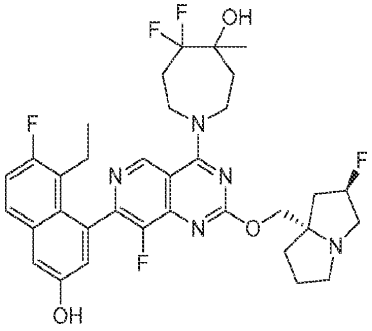
[1015] 단계 A. 7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량) 및 (8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)트리메틸스탄난(528 mg, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 Ad_2nBup-Pd-G3(83.2 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1 내지 1:1] 및 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 7.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 625.3.

[1016] 단계 B. 7-(7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: 디메틸 포름아미드(0.3 mL) 중 7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(70.0 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(25.6 mg, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(43.4 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1017] 단계 C. 7-(7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: 아세토니트릴(0.5 mL) 중 7-(7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하

이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(4 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge C18 150 × 50 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 34% 내지 64%]로 정제하여 표제 화합물(5.92 mg, 21% 수율)을 황색 검으로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.42-10.09 (m, 1H), 9.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.43-5.11 (m, 1H), 4.21-3.98 (m, 4H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.14 (br s, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z =671.1.

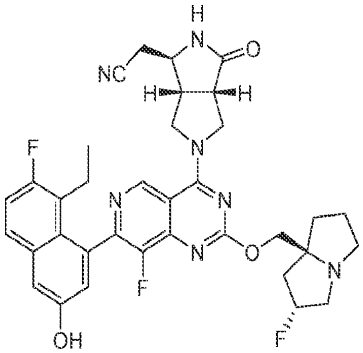
[1018] 실시예 605

[1019] 

[1020] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5,5-디플루오로-4-메틸아제판-4-올

[1021] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 0.72-0.86 (m, 3 H) 1.34 (br s, 3 H) 1.93-2.07 (m, 4 H) 2.11-2.40 (m, 7 H) 2.43-2.54 (m, 1 H) 3.03 (br d, J = 5.6 Hz, 1 H) 3.18-3.28 (m, 3 H) 3.89 (br d, J = 1.2 Hz, 1 H) 4.11-4.41 (m, 6 H) 5.38 (br s, 1 H) 7.07 (br d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.21-7.33 (m, 2 H) 7.68 (br dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1 H) 9.17 (d, J = 4.0 Hz, 1 H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.3.

[1022] 실시예 606

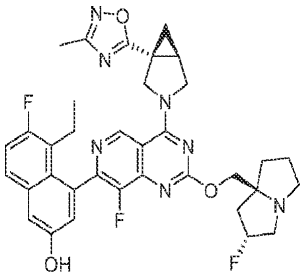
[1023] 

[1024] 2-((1R,3aS,6aR)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)아세토니트릴

[1025] 실시예 566에 기재된 절차에 따라 중간체 13B((1R,3aS,6aR)-tert-부틸 1-(시아노메틸)-3-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트)를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.5 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.56-5.41 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.08-3.95 (m,

2H), 3.77-3.56 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59-2.43 (m, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.04 (br s, 1H), 0.81 (q, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.2.

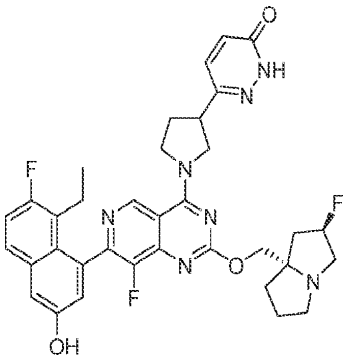
[1026] 실시예 607

[1027] 

[1028] 5-에틸-6-플루오로-4-(3-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5R)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-8-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1029] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.44-5.16 (m, 1H), 4.77-4.46 (m, 3H), 4.39-4.18 (m, 3H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.01 (dt, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 3H), 2.31-2.09 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.32-1.28 (m, 1H), 0.79 (q, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.3.

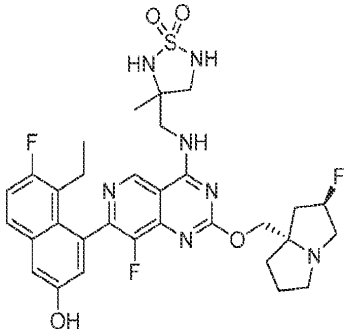
[1030] 실시예 608

[1031] 

[1032] 6-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

[1033] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.32 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.57-5.31 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 4H), 3.79 -3.56 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.82 (br t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.3.

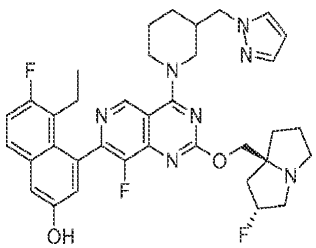
[1034] 실시예 609

[1035] 

[1036] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-메틸-1,2,5-티아디아졸리딘 1,1-디옥사이드

[1037] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 중간체 11을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.94 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.92 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.49 (dt, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.72 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.2.

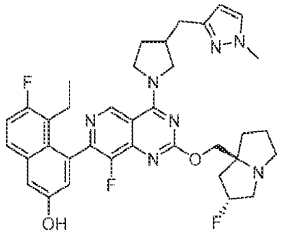
[1038] 실시예 610

[1039] 

[1040] 4-(4-(3-((1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[1041] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.93-8.84 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 5.41-5.20 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 4H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.66-2.04 (m, 8H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.86-1.62 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H), 0.77 (br t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.2.

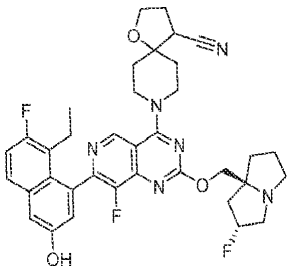
[1042] 실시예 611

[1043] 

[1044] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1045] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22 (br s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.42-5.21 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 4H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.92-2.59 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.40 - 1.82 (m, 10H), 0.79 (br d, J = 3.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.3

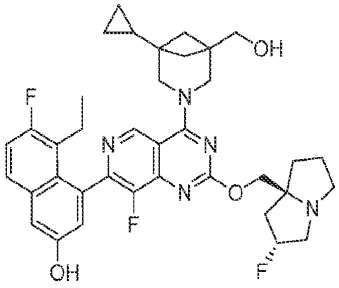
[1046] 실시예 612

[1047] 

[1048] 8-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-카르보니트릴

[1049] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.68 (br dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.48-5.16 (m, 1H), 4.72-4.49 (m, 2H), 4.41-4.22 (m, 2H), 4.18-3.95 (m, 2H), 3.80 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.31-3.14 (m, 4H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.69-2.44 (m, 2H), 2.41-2.12 (m, 6H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.91 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.82 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 659.

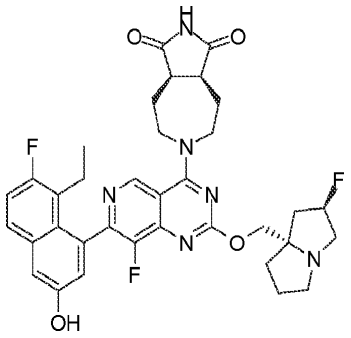
[1050] 실시예 613

[1051] 

[1052] 4-(4-(1-사이클로프로필-5-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[1053] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.94 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.46-5.19 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.36-4.08 (m, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.79-2.53 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.46 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.32 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.95 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.47-0.35 (m, 2H), 0.25 (q, J = 5.2 Hz, 2H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 660.4.

[1054] 실시예 614

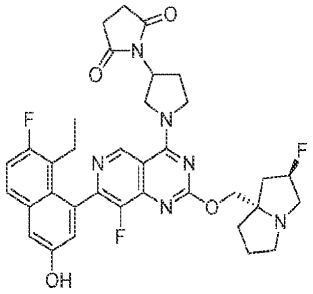


[1055]

[1056] (3aR,8aS)-6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-d]아제핀-1,3(2H,3aH)-디온

[1057] 표제 화합물을 실시예 538에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 12를 사용하여 합성하여 백색 고체로서 원하는 화합물을 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO+D2O) δ = 9.18 - 8.98 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.49-5.11 (m, 1H), 4.24-4.00 (m, 5H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.21-2.95 (m, 5H), 2.82 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.26-2.10 (m, 3H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 3H), 0.72 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.4

[1058] 실시예 615

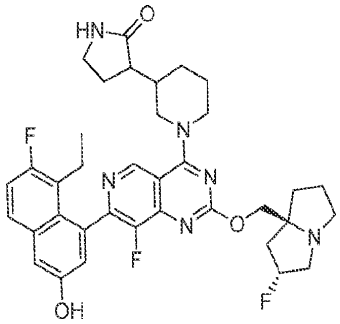


[1059]

[1060] 1'-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-[1,3'-바이피롤리딘]-2,5-디온

[1061] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.66-0.79 (m, 3 H) 1.70-1.90 (m, 3 H) 1.95-2.18 (m, 4 H) 2.20-2.40 (m, 3 H) 2.60-2.68 (m, 5 H) 2.79-2.87 (m, 1 H) 2.99-3.14 (m, 4 H) 4.00-4.19 (m, 4 H) 4.79-4.91 (m, 1 H) 5.18-5.37 (m, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.31-7.39 (m, 2 H) 7.76 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 9.24 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.6.

[1062] 실시예 616

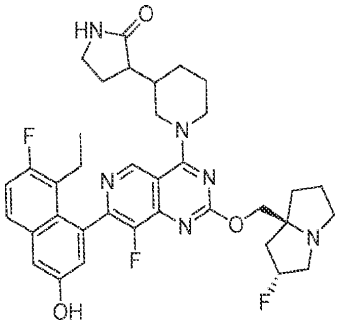


[1063]

[1064] 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온

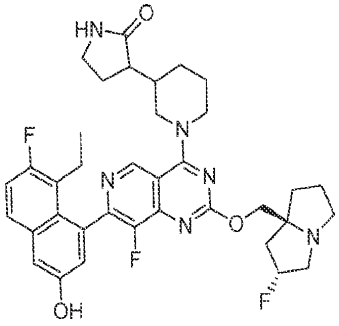
[1065] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21-9.01 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.48-5.19 (m, 1H), 5.11 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.69 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.47-4.18 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.36-2.14 (m, 6H), 2.10-1.53 (m, 9H), 0.88-0.73 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.3.

[1066] 실시예 617

[1067] 

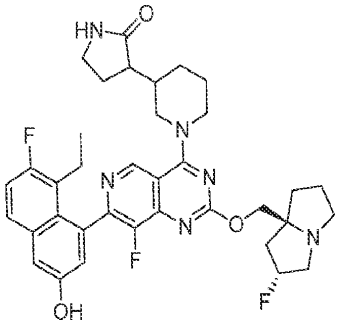
[1068] 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온의 피크 1 입체이성질체

[1069] 실시예 618

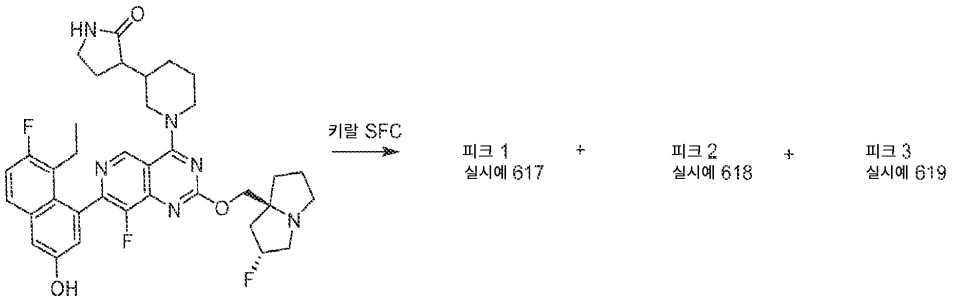
[1070] 

[1071] 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온의 피크 2 입체이성질체

[1072] 실시예 619

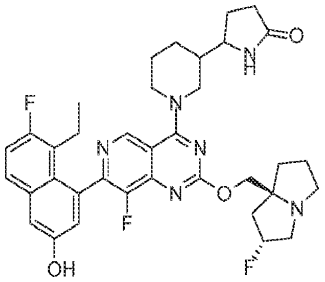
[1073] 

[1074] 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온의 피크 3 입체이성질체

[1075] 

[1076] 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온(30 mg, 1.0 당량)을 키랄 SFC(컬럼: REGIS(S,S) WHELK-O1(250 mm × 25 mm, 10 um);이동상: [0.1% NH_3H_2O MEOH];B%: 40% 내지 40%, 5.0 분)로 정제하고, 동결건조시켜 피크 1, 실시예 617(6 mg, 9.08 μmol, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였고; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 5.50-5.22 (m, 1H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 3H), 3.13-2.96 (m, 1H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.40 (br d, J = 1.6 Hz, 8H), 2.10-1.82 (m, 7H), 1.79-1.53 (m, 3H), 1.43-1.36 (m, 1H), 0.82 (q, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1) : m/z = 661.4, 피크 2, 실시예 618(6 mg, 20.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였고; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.11 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 5.51-5.26 (m, 1H), 5.15 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.68 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.39-2.05 (m, 8H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.84-1.50 (m, 3H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.84-0.73 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.4, 및 피크 3, 실시예 619(5 mg, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.11 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 5.11 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.79-4.51 (m, 2H), 4.41-4.21 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.39-2.09 (m, 8H), 2.08-1.88 (m, 7H), 1.86-1.53 (m, 3H), 1.28 (s, 1H), 0.87-0.77 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.4.

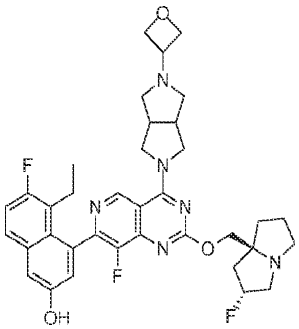
[1077] 실시예 620

[1078] 

[1079] 5-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온

[1080] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.24 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.13-7.98 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.45-5.09 (m, 1H), 4.70-4.46 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.16-3.05 (m, 3H), 3.02 (br s, 2H), 2.83 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23-1.94 (m, 9H), 1.93-1.58 (m, 10H), 1.48-1.14 (m, 2H), 0.73 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.3

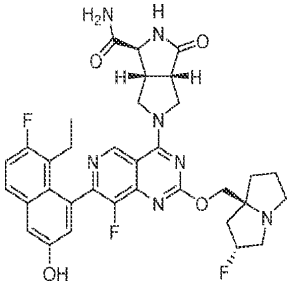
[1081] 실시예 621

[1082] 

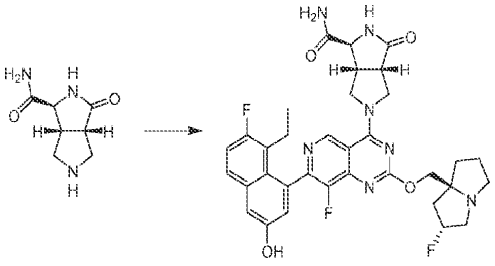
[1083] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(5-(옥세탄-3-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1084] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.26 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.23 (br t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.43-5.19 (m, 1H), 4.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 4H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.71 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 4H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 4H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.41-2.09 (m, 4H), 2.04-1.84 (m, 3H), 0.80 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.3.

[1085] 실시예 622

[1086] 

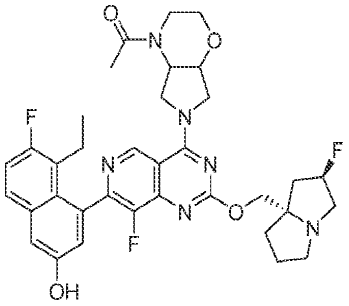
[1087] (3aS,6aR)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복사미드

[1088] 

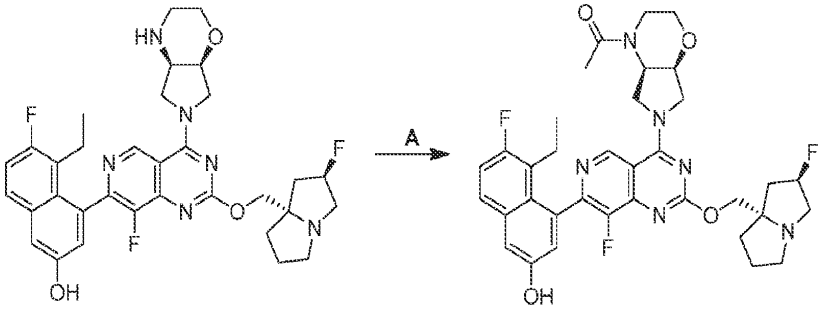
[1089] DMF(0.5 mL) 중 (1S,3aS,6aR)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-카르복사미드, 중간체 13A(13.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(54.6 mg, 1.2 당량), K_3PO_4(48.9 mg, 230.5 μmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]으로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(10 mg, 19.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.03 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.17 (td, J = 4.8, 10.0 Hz, 3H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 5H), 3.03

(s, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 0.83 - 0.63 (m, 3H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ = -119.67 (br d, J = 14.0 Hz, 1F), -134.92 - -141.96 (m, 1F), -169.38 - -176.42 (m, 1F). LCMS (ESI, M+1): m/z = 662.5.

[1090] 실시예 623

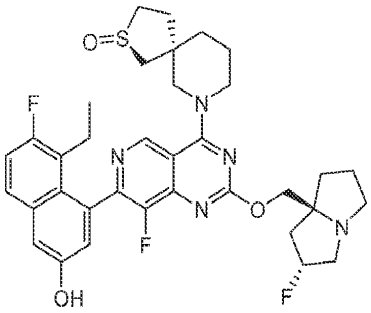
[1091] 

[1092] 1-(6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4(4aH)-일)에탄-1-온

[1093] 

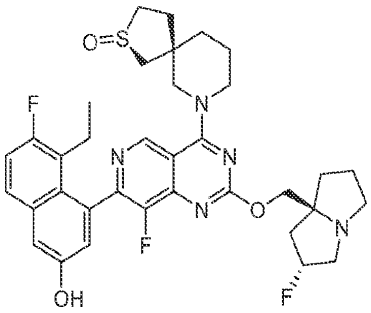
[1094] DCM(0.5 mL) 및 MeOH(0.1 mL)의 혼합 용매 중 아세틸 클로라이드(1.70 mg, 1.2 당량)의 용액에 TEA(5.50 mg, 3.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(12.0 mg, 1.0 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(8 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(2.00 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 1H), 5.52-5.31 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 3H), 4.13 (ddd, J = 6.0, 9.2, 13.6 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.54-2.31 (m, 3H), 2.24 (br s, 2H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 0.84-0.74 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121, -139, -174; LCMS (ESI, M+1): m/z = 663.3.

[1095] 실시예 624

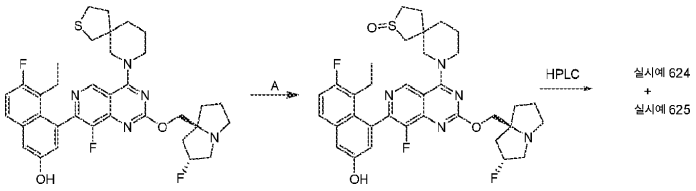
[1096] 

[1097] (2S,5R)-7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-7-아자스피로[4.5]데칸 2-옥사이드 (입체화학은 임의로 할당되었음)

[1098] 실시예 625

[1099] 

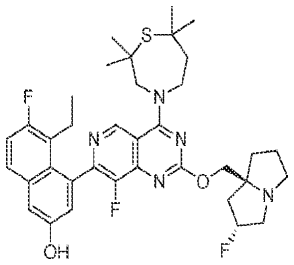
[1100] (2S,5S)-7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-7-아자스피로[4.5]데칸 2-옥사이드 (입체화학은 임의로 할당되었음)

[1101] 

[1102] 단계 A: 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-7-아자스피로[4.5]데칸 2-옥사이드: H_2O(1.5 mL) 중 $NaIO_4$(69.1 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 MeOH(1.2 mL) 및 디옥산(0.9 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2-티아-7-아자스피로[4.5]데칸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(0.20 g, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC; 컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm, 이동상: A: 물(10 mM 포름산), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 13% 내지 43%로 정제하여 피크 1, 실시예 625(24.4 mg, 10% 수율)를 수득하였다. 백색 고체; ^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-d4 δ) 9.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.51-5.27 (m, 1H), 4.46-4.25 (m, 2H), 4.21-4.05 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.78 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 4H), 2.03-1.83 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 666.4. 및 피크 2, 실시예 624(42.2 mg, 19% 수율) 백색 고체로서; ^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 9.11 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.8, 4.4 Hz, 1H), 5.61-5.22 (m, 1H), 4.62-4.46 (m, 4H), 4.22-3.99 (m, 2H), 3.67-3.36 (m, 3H), 3.26-

3.03 (m, 4H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.54-2.24 (m, 4H), 2.22-1.99 (m, 5H), 1.99-1.77 (m, 4H), 0.80 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 666.3.

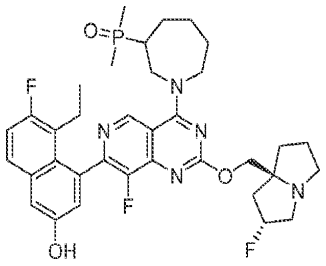
[1103] 실시예 626

[1104] 

[1105] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,7,7-테트라메틸-1,4-티아제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1106] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.12 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.47-5.21 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 2H), 4.43-4.33 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 3H), 3.50-3.33 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.58-2.31 (m, 4H), 2.30-2.12 (m, 3H), 2.10-1.84 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 12H), 0.81 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]:1.50-1.40 (m, 12H), 0.81 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: m/z= 666.4.

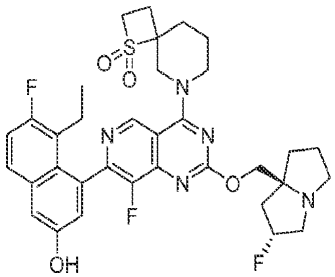
[1107] 실시예 627

[1108] 

[1109] (1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-3-일)디메틸포스핀 옥사이드

[1110] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 중간체 14를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.39 (br s, 1H), 7.74 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 1H), 5.72-5.52 (m, 1H), 5.51-5.28 (m, 1H), 5.24-5.05 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.48-4.17 (m, 2H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.45 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.70 (br s, 5H), 2.40-2.23 (m, 5H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.73 (br d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.61 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.58-1.40 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 668.3.

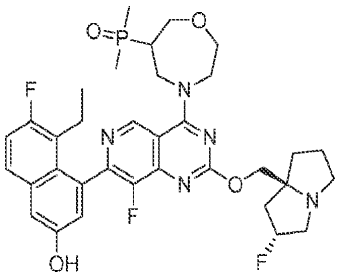
[1111] 실시예 628

[1112] 

[1113] 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-티아-6-아자스피로[3.5]노난 1,1-디옥사이드

[1114] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.13 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 5.54-5.35 (m, 1H), 5.24-4.98 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.27-3.11 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.54-2.34 (m, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 4H), 2.06-1.90 (m, 4H), 0.84-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 668.3.

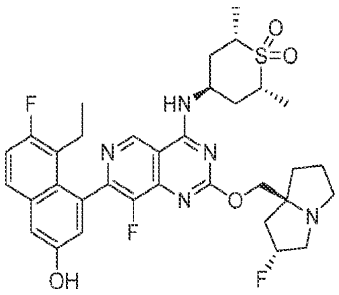
[1115] 실시예 629

[1116] 

[1117] (4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-일)디메틸포스핀 옥사이드

[1118] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 중간체 4를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 5.36-5.18 (m, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.19-4.02 (m, 6H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.15-2.97 (m, 4H), 2.83 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14-1.99 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 6H), 0.76-0.68 (m, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 670.1.

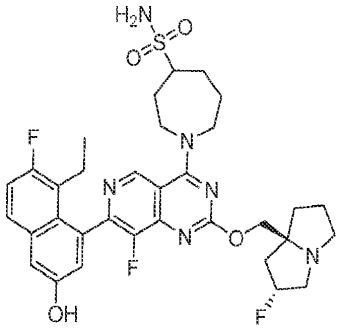
[1119] 실시예 630

[1120] 

[1121] (2R,4S,6S)-4-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드

[1122] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.41 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40-5.22 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 3H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.06-1.84 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 4.8, 6.5 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 670.3.

[1123] 실시예 631

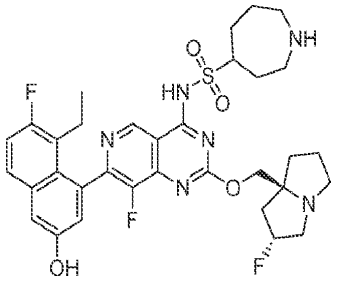


[1124]

[1125] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-4-설폰아미드

[1126] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.38 포름산 염)로서 생성하였다; 1H NMR (400 3.02 MHz, DMSO-d_6) δ = 0.73 (dt, J = 10.8, 7.2 Hz, 3 H) 1.54-1.67 (m, 1 H) 1.73-1.90 (m, 3 H) 1.97-2.21 (m, 6 H) 2.26-2.43 (m, 2 H) 2.67 (br d, J = 1.6 Hz, 1 H) 2.78-2.94 (m, 1 H) 3.02-3.10 (m, 2 H) 3.10-3.16 (m, 2 H) 3.90 (br s, 1 H) 4.07-4.34 (m, 4 H) 5.23 (br s, 1 H) 5.36 (br s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95-7.05 (m, 1 H) 7.27-7.41 (m, 2 H) 7.76 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 9.94 (br s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 671.3.

[1127] 실시예 632

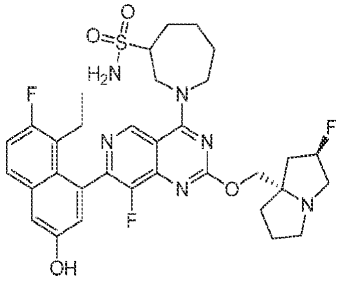


[1128]

[1129] N-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-4-설폰아미드

[1130] 실시예 538에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.49 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (MHz, DMSO-d_6) δ = 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.71-1.94 (m, 4 H) 2.02-2.26 (m, 7 H) 2.30-2.41 (m, 3 H) 2.58-2.76 (m, 1 H) 2.85-2.95 (m, 1 H) 3.12 (br s, 3 H) 3.17-3.26 (m, 3 H) 3.61 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H) 4.06-4.19 (m, 2 H) 5.22-5.41 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.28-7.36 (m, 2 H) 7.75 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H) 8.13-8.16 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 9.88 (br s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 671.3.

[1131] 실시예 633

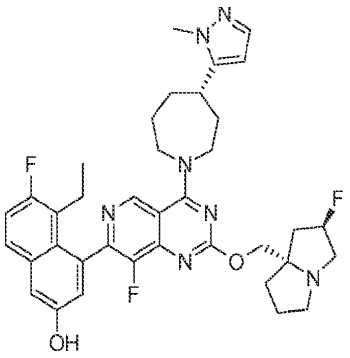


[1132]

[1133] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-3-설폰아미드

[1134] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.49 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.18-9.15 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.41-5.41 (m, 1H), 5.55-5.39 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.04-3.83 (m, 3H), 3.74-3.57 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 5H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.81-1.64 (m, 1H), 0.78 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ; LCMS (ESI,M+1):m/z=671.4.

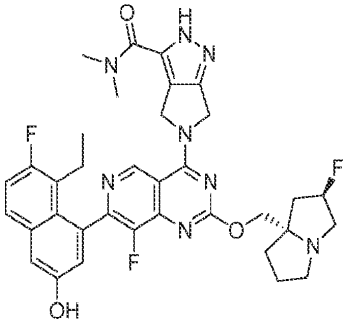
[1135] 실시예 634

[1136] 

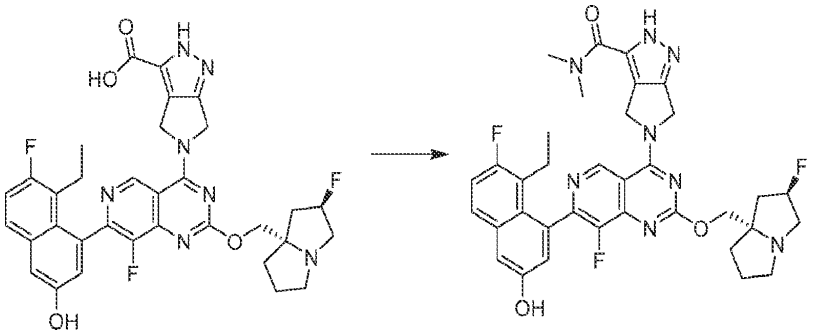
[1137] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아제판-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1138] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 백원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (br dd, J = 6.0, 8.5 Hz, 1H), 7.45-7.17 (m, 3H), 7.01 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.03 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.45-5.13 (m, 1H), 4.34-3.89 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.15-2.97 (m, 4H), 2.87-2.64 (m, 2H), 2.28-1.96 (m, 8H), 1.91-1.44 (m, 5H), 0.88-0.61 (m, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 672.4.

[1139] 실시예 635

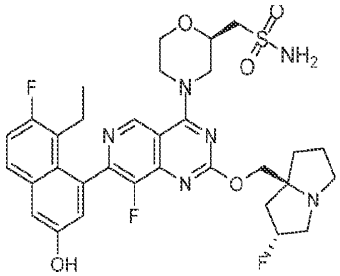
[1140] 

[1141] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복사미드

[1142] 

[1143] DMF(1 mL) 중 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산(30 mg, 1 당량)의 용액에 DIPEA(12.0 mg, 2 당량), 디메틸아민(24.8 mg, 3 당량) 및 HATU(53.0 mg, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 33% 내지 63%, 8.5분]로 정제하여 표제 화합물(5.6 mg, 18.5% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.42 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39-5.19 (m, 3H), 4.97 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.28-4.03 (m, 3H), 3.37 (br d, J = 2.4 Hz, 6H), 3.12 (br s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.94-1.69 (m, 4H), 0.73 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 673.1.

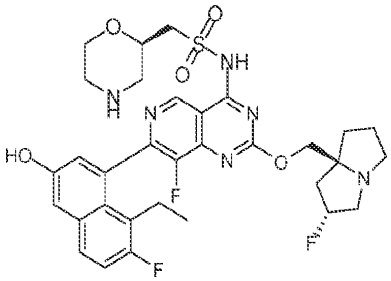
[1144] 실시예 636

[1145] 

[1146] 1-((R)-4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린-2-일)메탄설폰아미드

[1147] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.08-6.85 (m, 3H), 5.42-5.14 (m, 1H), 4.62 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.79 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.82 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.33 (br s, 2H), 2.18-1.95 (m, 5H), 1.86-1.75 (m, 3H), 0.72 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 673.3.

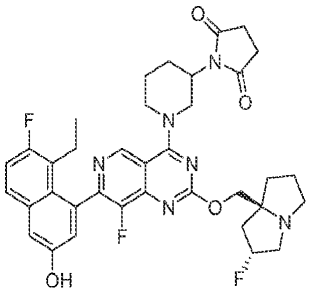
[1148] 실시예 637

[1149] 

[1150] N-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((R)-모르폴린-2-일)메탄설폰아미드

[1151] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.53 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.45-5.19 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.91 (br dd, J = 2.4, 12.4 Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 3H), 3.51 (br s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.14 (br s, 2H), 3.00-2.79 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 2.25-2.05 (m, 4H), 1.93-1.78 (m, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 673.3.

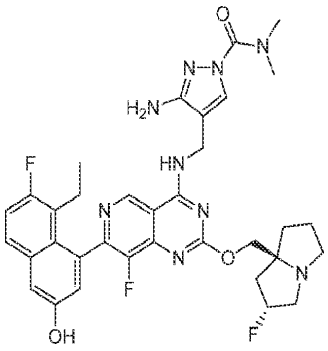
[1152] 실시예 638

[1153] 

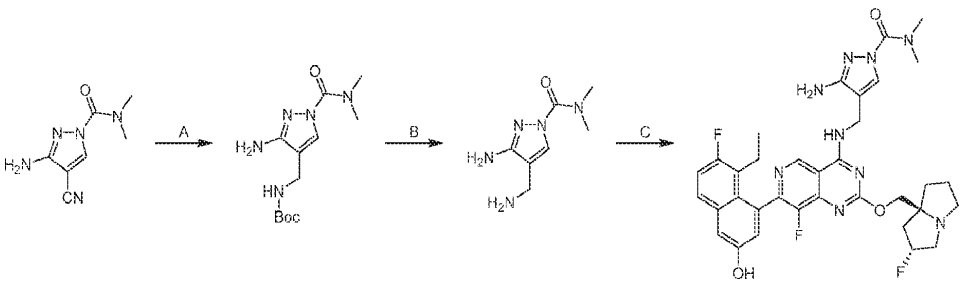
[1154] 1-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2,5-디온

[1155] 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 가열한 것을 제외하고는, 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.23-5.40 (m, 1H), 4.58-4.71 (m, 2H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.49-3.62 (m, 1H), 3.12-3.27 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.07-2.36 (m, 4H), 1.77-2.02 (m, 6H), 0.75-0.84 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 675.2.

[1156] 실시예 639

[1157] 

[1158] 3-아미노-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드

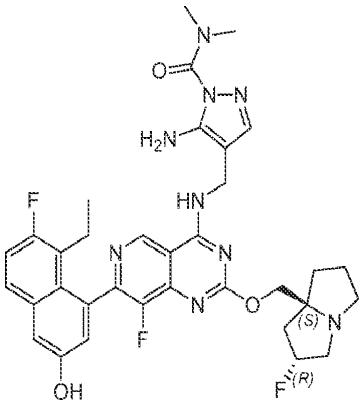
[1159] 

[1160] 단계 A. <u>tert-부틸 ((3-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트:</u> MeOH(5.00 mL) 중 중간체 15(500 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 분위기 하에 $(Boc)_2$(1.83 g, 3.0 당량) 및 Pd/C(150 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 하에 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(460 mg, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 7.68 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.38 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 284.0.

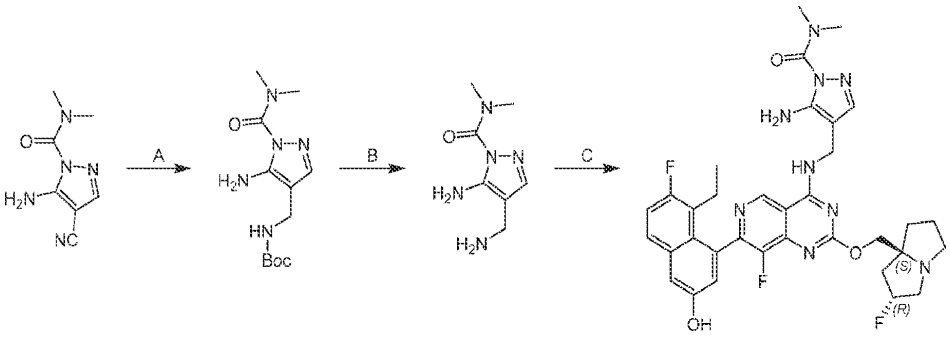
[1161] 단계 B. 3-아미노-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: DCM(4.00 mL) 중 tert-부틸 ((3-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(400 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 TFA(6.44 g, 40 당량)를 적가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(250 mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드- d_6) δ = 8.00 (s, 1H), 3.82 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 8H).

[1162] 단계 C. 3-아미노-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: DMF(2.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 3-아미노-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(155 mg, 10 당량)의 혼합물에 DIPEA(109 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 15분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하여 표제 화합물(6.45 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.93 (s, 1H), 9.36-9.24 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 2H), 5.39-5.20 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.19-2.76 (m, 10H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.22-1.95 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.672, -139.430, -172.020; LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.2.

[1163] 실시예 640

[1164] 

[1165] 5-아미노-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드

[1166] 

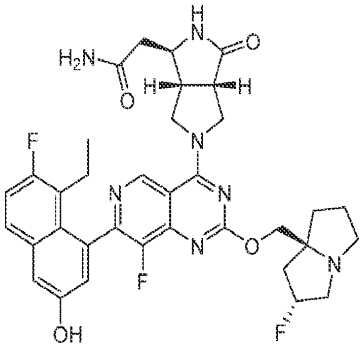
[1167] 단계 A. tert-부틸 ((5-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트: MeOH(5.00 mL) 중 5-아미노-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(500 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 분위기 하에 $(Boc)_2O$(1.83 g, 3.0 당량) 및 Pd/C(150 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 하에 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마

토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(460 mg, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1168] 단계 B. 5-아미노-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: ACN(1.30 mL) 중 tert-부틸 ((5-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(130 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 HCl · 디옥산(1.15 mL, 10 당량)을 적가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(90.0 mg, 98% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 7.46 (s, 1H), 3.76 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (br s, 8H).

[1169] 단계 C. 5-아미노-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: DMF(2.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 5-아미노-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(77.3 mg, 5.0 당량)의 혼합물에 DIPEA(109 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(8.83 mg, 15% 수율)을 백색 고체(0.77 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.34 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.40-5.16 (m, 1H), 4.44 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.25-4.01 (m, 2H), 3.18-2.98 (m, 10H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H), 0.70 (br t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.3

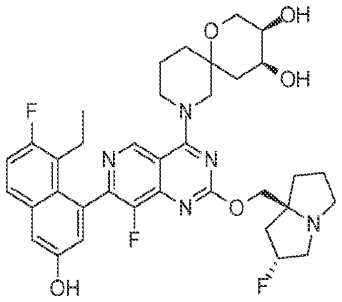
[1170] 실시예 641

[1171] 

[1172] 2-((1R,3aS,6aR)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)아세트아미드

[1173] 혼합물을 60℃에서 가열한 것을 제외하고는, 실시예 566에 기재된 절차에 따라 중간체 13c를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.1 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 5.46-5.27 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.48-4.27 (m, 4H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.54-2.34 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 0.79 (q, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.5.

[1174] 실시예 642

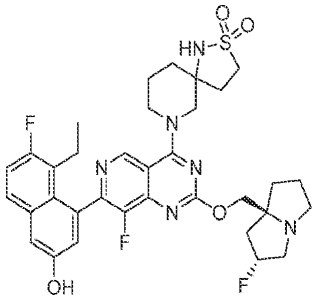


[1175]

[1176] (3R,4S)-8-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[5.5]운데칸-3,4-디올

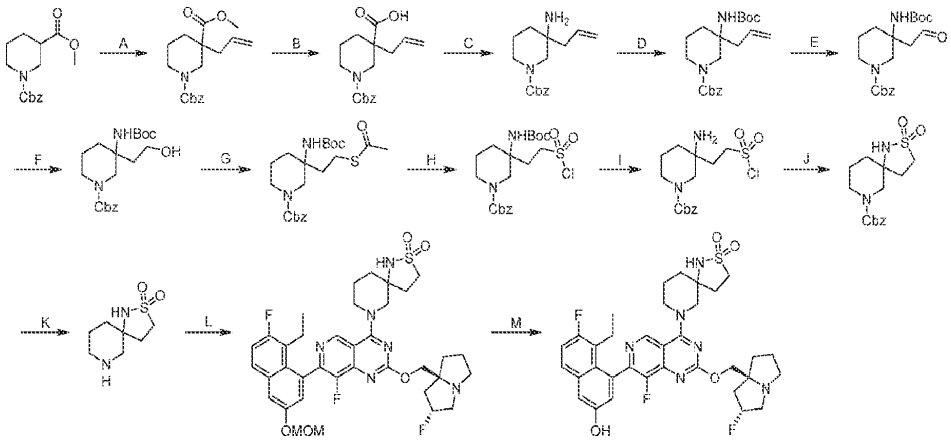
[1177] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 5.72-5.41 (m, 1H), 4.77-4.51 (m, 5H), 4.01-3.38 (m, 11H), 2.61-2.29 (m, 6H), 2.27-2.06 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 4H), 0.82 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 680.3.

[1178] 실시예 643



[1179]

[1180] 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드



[1181]

[1182] 단계 A. 1-벤질 3-메틸 3-알릴피페리딘-1,3-디카르복실레이트: THF(500 mL) 중 1-벤질 3-메틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트(50.0 g, 1.0 당량)의 용액을 아르곤 분위기 하에 -78℃까지 냉각시켰다. 그 후 LiHMDS(1 M, 234 mL, 1.3 당량)를 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 -78℃에서 3-브로모프로프-1-엔(26.2 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl(200 mL) 및 물(100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 200 mL)로 추출하고, 10% 수성 시트르산(2 × 200 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 농축하여 표제 화합물(55.0 g, 96% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다;^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.47-7.28 (m, 5H), 5.81-5.54 (m, 1H), 5.19-5.00 (m, 4H), 4.00 (br d,

J = 13.2 Hz, 1H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.21 (br d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.60 (br d, J = 4.0 Hz, 3H)

[1183] 단계 B. 3-알릴-1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-3-카르복실산: MeOH(300 mL) 및 H_2O(100 mL) 중 1-벤질 3-메틸 3-알릴피페리딘-1,3-디카르복실레이트(55.0 g, 1.0 당량) 및 LiOH·H_2O(29.1 g, 4.0 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 2 M HCl을 첨가하여 혼합물의 pH를 2로 조정하고, 에틸 아세테이트(500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 농축하여 표제 화합물(49.0 g, 93% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.43-7.27 (m, 5H), 5.87-5.51 (m, 1H), 5.28-4.98 (m, 5H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.37-3.06 (m, 3H), 2.46-2.13 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H)

[1184] 단계 C. 벤질 3-알릴-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트: 톨루엔(500 mL) 중 3-알릴-1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-3-카르복실산(49.0 g, 1.0 당량), DPPA(48.9 g, 1.1 당량) 및 TEA(32.7 g, 2.0 당량)의 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4 M HCl·디옥산을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 혼합물을 물(150 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층에 고체 $NaHCO_3$을 첨가하여 pH를 9로 조정하고, 생성물을 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 농축하여 표제 화합물(43.0 g, 97% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-99): m/z = 275.2.

[1185] 단계 D. 벤질 3-알릴-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트: 벤질 3-알릴-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(42.0 g, 1.0 당량) 및 $(Boc)_2O$(334 g, 10 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 12:1]로 정제하여 표제 화합물(36.0 g, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-99): m/z = 319.1.

[1186] 단계 E. 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트: THF(40 mL) 및 H_2O(40 mL) 중 벤질 3-알릴-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaIO_4$(4.57 g, 2.0 당량) 및 K_2OsO_4 x $2H_2O$(197 mg, 0.05 당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$ 수용액(2 × 50 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 2:1]로 정제하여 표제 화합물(1.70 g, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.79 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 1H), 5.29-5.04 (m, 2H), 4.16-3.85 (m, 2H), 3.20-2.71 (m, 4H), 1.78-1.47 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); LCMS (ESI, M-99): m/z = 277.2.

[1187] 단계 F. 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트: EtOH(30 mL) 및 THF(30 mL) 중 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(5.60 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(1.18 g, 2.1 당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(30 mL)을 서서히 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:1]로 정제하여 표제 화합물(5.30 g, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 1H), 5.28-5.05 (m, 2H), 4.98-4.65 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.90-3.63 (m, 3H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.65-2.33 (m, 1H), 1.74-1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); LCMS (ESI, M-99): m/z = 279.1.

[1188] 단계 G. 벤질 3-(2-(아세틸티오)에틸)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트: THF(40 mL) 중 PPh_3(3.05 g, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 DIAD(2.35 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 THF(20 mL) 중 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(2.20 g, 1.0 당량) 및 에탄티오산 S-산(885 mg, 2.0 당량)의 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 7:1]로 정제하여 표제 화합물(5.00 g, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다;

LCMS (ESI, M-99): m/z = 337.1.

[1189] 단계 H. 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-(클로로설포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트: AcOH(6 mL) 및 H_2O(0.6 mL) 중 벤질 3-(2-(아세틸티오)에틸)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 NCS(918 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(1.5 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1190] 단계 I. 벤질 3-아미노-3-(2-(클로로설포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트: DCM(2 mL) 중 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-(클로로설포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.50 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(7.70 g, 21 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(1.2 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

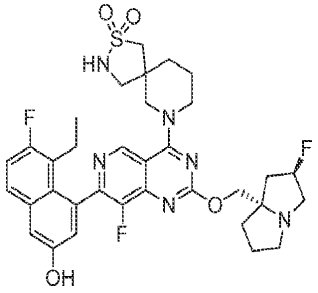
[1191] 단계 J. 벤질 2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 2,2-디옥사이드: THF(12 mL) 중 벤질 3-아미노-3-(2-(클로로설포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 미정제물)의 용액에 K_2CO_3(2.00 g, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(10 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건] 및 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1 내지 1:2]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 4단계에 걸쳐 26% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.42-7.29 (m, 5H), 5.23-5.06 (m, 2H), 4.55-4.24 (m, 1H), 3.72-3.29 (m, 4H), 3.18 (br s, 2H), 2.37-2.09 (m, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.78-1.63 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 325.2.

[1192] 단계 K. 2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: MeOH(2 mL) 중 Pd/C(30.0 mg, 10% 순도)의 현탁액에 N_2 하에 벤질 2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(100 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(70 mg, 미정제물)을 황색 검으로서 수득하였다.

[1193] 단계 L. 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(0.6 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(130 mg, 1.0 당량), 2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(57.9 mg, 1.5 당량) 및 4 Å 분자체(20.0 mg)의 혼합물에 DIPEA(79.2 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 74% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 727.3.

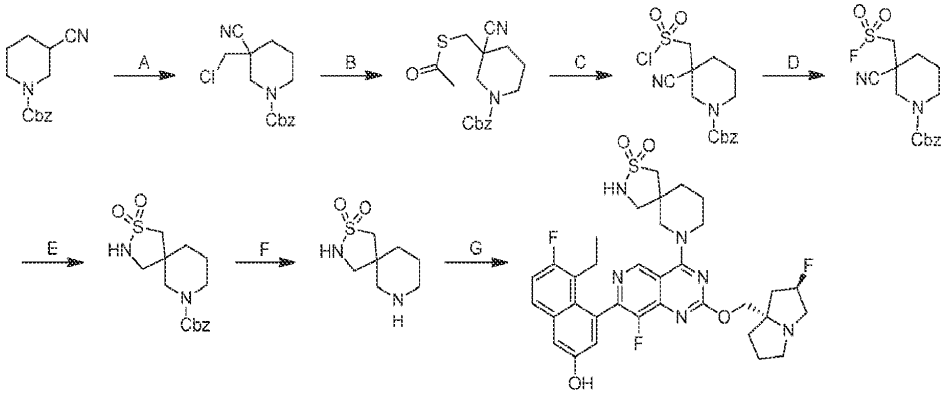
[1194] 단계 M. 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: ACN(1 mL) 중 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 2 mL, 58 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$으로 희석하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 36% 내지 66%]로 정제하여 표제 화합물(30.7 mg, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.92 (br s, 1H), 9.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 3.2, 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.42-5.15 (m, 1H), 4.27-3.97 (m, 4H), 3.89-3.44 (m, 2H), 3.31-3.05 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 5H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 683.3.

[1195] 실시예 644



[1196]

[1197] 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-3,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드



[1198]

[1199] 단계 A. 벤질 3-(클로로메틸)-3-시아노피페리딘-1-카르복실레이트: 테트라하이드로푸란(250 mL) 중 벤질 3-시아노피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 1.0 당량)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS(22.5 mL, 1.0 M, 1.1 당량)를 적가하고, 생성물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 클로로(요오도)메탄(4.69 g, 1.3 당량)을 -78℃에서 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 수성 염화암모늄(6 mL)으로 켄칭하고, 물(200 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(5.00 g, 76% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 293.2.

[1200] 단계 B. 벤질 3-((아세틸티오)메틸)-3-시아노피페리딘-1-카르복실레이트: DMF(90 mL) 중 아세틸설파닐칼륨(2.73 g, 1.4 당량)의 용액에 벤질 3-(클로로메틸)-3-시아노피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(200 mL)로 켄칭한 다음, 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1]로 정제하여 표제 화합물(5.20 g, 89% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 333.1.

[1201] 단계 C. 벤질 3-((클로로설포닐)메틸)-3-시아노피페리딘-1-카르복실레이트: HCl(7.52 mL, 2.0 M, 1.0 당량) 중 NCS(8.03 g, 4.0 당량)의 용액에 10℃에서 MeCN(15 mL) 중 벤질 3-(아세틸설파닐메틸)-3-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 1.0 당량)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(6.20 g, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 356.0.

[1202] 단계 D. 벤질 3-시아노-3-((플루오로설포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트: MeCN(10 mL) 중 벤질 3-((클로로설포닐)메틸)-3-시아노피페리딘-1-카르복실레이트(6.20 g, 1.0 당량)의 용액에 KF(1.67 g, 2.0 당량) 및 18-크라운-6(1.14 g, 0.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 2:1]로 정제하여 표제 화합물(4.10 g,

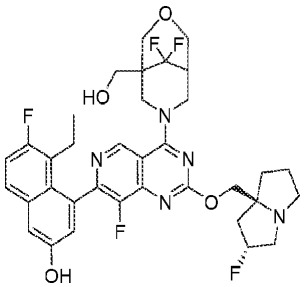
84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.27-7.44 (m, 6H), 5.14 (br d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.84 (s, 3H), 4.18-4.33 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.37-3.58 (m, 1H), 2.76-3.05 (m, 2H), 2.45-2.64 (m, 1H), 2.14-2.37 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 2H).

[1203] 단계 E. 벤질 2-티아-3,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 2,2-디옥사이드: MeOH(5 mL) 중 벤질 3-시아노-3-((플루오로설포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(3.60 g, 1.0 당량) 및 $NiCl_2 \cdot 6H_2O$(2.77 g, 1.1 당량)의 혼합물을 -20℃까지 냉각시켰다. 이어서, $NaBH_4$(1.56 g, 3.9 당량)를 -20℃에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 최대 25℃까지 가온하고, 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 염화암모늄(10 mL)으로 켄칭하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[중성 조건, 컬럼: Waters X bridge 150 × 25 mm × 5 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 3.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 325.2.

[1204] 단계 F. 2-티아-3,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: MeOH(2 mL) 중 벤질 2-티아-3,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(140 mg, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(30.0 mg, 0.6 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[중성 조건, 컬럼: Waters X bridge 150 × 25 mm × 5 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1% 내지 10%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(33.0 mg, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M): m/z = 190.7.

[1205] 단계 G. 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-3,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(25.0 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-3,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(24.1 mg, 3.0 당량)의 용액에 4 Å 분자체(20.0 mg) 및 DIPEA((54.5 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[중성 조건, 컬럼: Waters X bridge 150 × 25 mm × 5 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28% 내지 58%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(5.13 mg, 17.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.09 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.99-7.09 (m, 1H), 5.21-5.41 (m, 1H), 4.50-4.69 (m, 1H), 4.39 (dd, J=10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.18-4.35 (m, 2H), 3.86-4.02 (m, 1H), 3.67-3.86 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.13-3.28 (m, 3H), 2.96-3.12 (m, 3H), 2.32-2.55 (m, 2H), 2.11-2.25 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 4H), 0.80 (q, J=7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 683.5.

[1206] 실시예 645

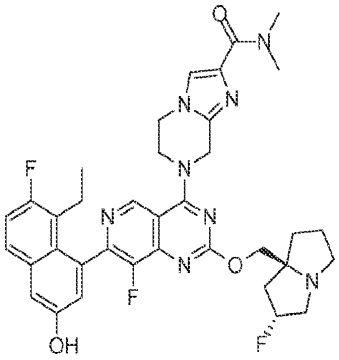
[1207] 

[1208] 4-(4-(9,9-디플루오로-1-(하이드록시메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[1209] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 2.4 Hz, 2H),

4.48-4.40 (m, 3H), 4.23 (br dd, J = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.67 (td, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.08 (dt, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 4H), 2.03-1.88 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3H).; LCMS (ESI, M+1): m/z = 686.2.

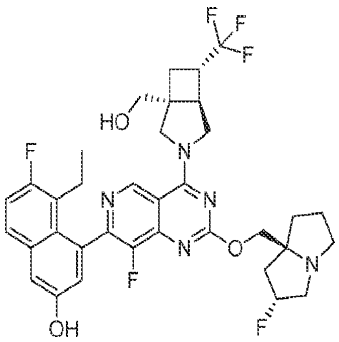
[1210] 실시예 646

[1211] 

[1212] 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-2-카르복사미드

[1213] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.90 포름산 염)로서 생성하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.23 (m, 3H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.35-2.09 (m, 5H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 687.3

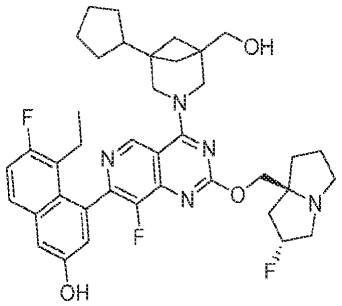
[1214] 실시예 647

[1215] 

[1216] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((1R,5R,6S)-1-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1217] 4 Å 분자체(10.0 mg)를 혼합물에 첨가한 것을 제외하고는, 실시예 550에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.31 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.31 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.31-5.51 (m, 1H), 4.38-4.56 (m, 4H), 4.04-4.25 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.40-3.64 (m, 3H), 3.09-3.23 (m, 2H), 2.99 (dt, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.09-2.54 (m, 9H), 1.94-2.06 (m, 1H), 0.80 ppm (q, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 688.4.

[1218] 실시예 648

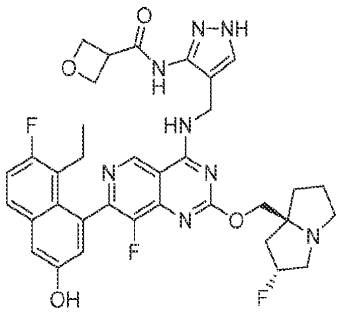


[1219]

[1220] 4-(4-(1-사이클로펜틸-5-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

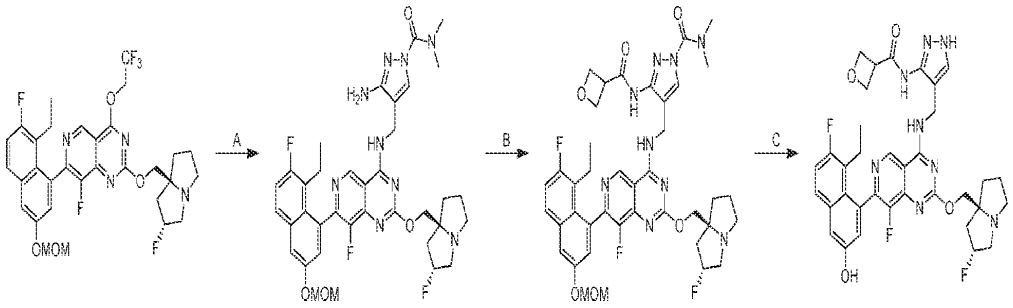
[1221] 실시예 544에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.46 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.14-2.95 (m, 4H), 2.82 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.68 (br s, 4H), 1.60-1.49 (m, 4H), 1.41-1.26 (m, 4H), 0.73 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 688.5.

[1222] 실시예 649



[1223]

[1224] N-(4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)옥세탄-3-카르복사미드



[1225]

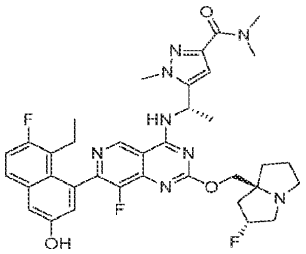
[1226] 단계 A. 3-아미노-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: ACN(3.5 mL) 및 DMF(3.5 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(730 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(730 mg, 3 당량)의 혼합물에 3-아미노-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(420 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(640 mg, 74% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사

이드-d_6) δ = 9.32-9.29 (m, 2H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.47-5.30 (m, 4H), 5.24-5.18 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 3H), 3.14-3.06 (m, 7H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.09 (br s, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 0.77 (br s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 720.3.

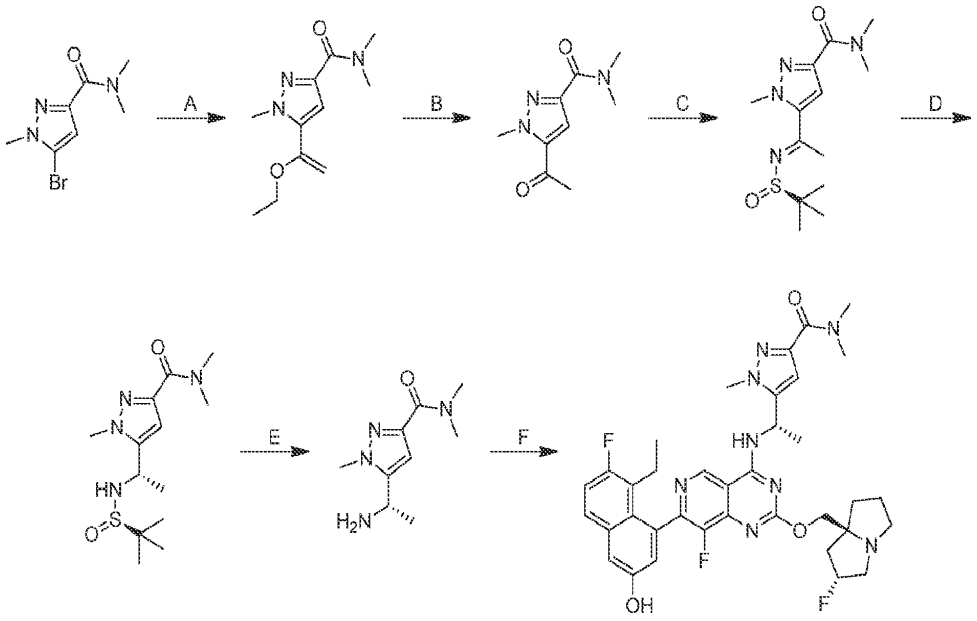
[1227] 단계 B. 4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-3-(옥세탄-3-카르복사미도)-1H-피라졸-1-카르복사미드: DMF(6 mL) 중 옥세탄-3-카르복실산(125 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 HOBt(124 mg, 1.5 당량) 및 EDCI(176 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 3-아미노-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(440 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(102 mg, 20% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 804.3.

[1228] 단계 C N-(4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)옥세탄-3-카르복사미드: DCM(0.2 mL) 중 4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-3-(옥세탄-3-카르복사미도)-1H-피라졸-1-카르복사미드(92 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TFA(196 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 중탄산나트륨으로 6으로 조정하고, 여과하고, 분취용 HPLC[Waters xbridge C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 27% 내지 57%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(1.71 mg, 2.0% 수율)을 회백색 고체(0.67 포름산 염)로서 수득하였다; SFC: > 99% ee, Chiralpak IC - 3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 등용매 용출: CO_2 중 50% MeOH(0.05% DEA), 3 mL/분; 220 nm, t_R: 0.662분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.43-5.37 (m, 0.5H), 5.23 (br d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 4.67-4.54 (m, 3H), 4.39-4.25 (m, 3H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 4H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 5H), 0.95-0.84 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -76.948, -121.228, -138.977, -173.771; LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.1.

[1229] 실시예 650

[1230] 

[1231] 5-((S)-1-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1232] 

[1233] 단계 A. 5-(1-에톡시비닐)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: 톨루엔(5.0 mL) 중 5-브로모-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(0.3 g, 1.0 당량) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(700 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(90.7 mg, 0.1 당량)를 N_2 하에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(288 mg, 99% 수율)을 검은색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 224.0.

[1234] 단계 B. 5-아세틸-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: THF(9.4 mL) 중 5-(1-에톡시비닐)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(280 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 25℃에서 HCl(4 N, 6.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1% 포름산)/아세토니트릴)]로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 24% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 196.1.

[1235] 단계 C. (R,E)-5-(1-((tert-부틸설피닐)이미노)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: THF(10 mL) 중 5-아세틸-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(60.0 mg, 1.0 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(44.7 mg, 1.2 당량)의 혼합물에 질소 하에 25℃에서 테트라이소프로폭시티타늄(262 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(90 mg, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 299.1.

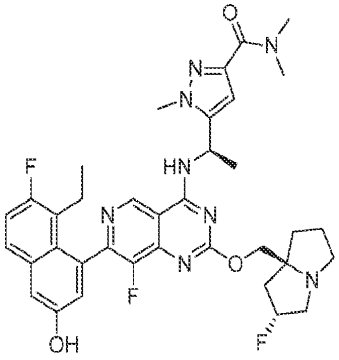
[1236] 단계 D. 5-((S)-1-((R)-1,1-디메틸에틸설핀아미도)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: THF(3 mL) 중 (R,E)-5-(1-((tert-부틸설피닐)이미노)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(330 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 -15℃에서 $NaBH_4$(83.7 mg, 2.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl(2 N)로 pH = 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1% 포름산) / 아세토니트릴)]에 이어서 SFC[DAICEL Chiralpak IC 250 mm × 30 mm, 10 μm; A: (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ MeOH); B%: 8.1분에 걸쳐 30% 내지 30%; 113분]로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 300.9.

[1237] 단계 E. (S)-5-(1-아미노에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: ACN(0.5 mL) 중 5-((S)-1-((R)-1,1-디메틸에틸설핀아미도)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(50 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 0.5 mL, 12 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물(50 mg, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z

= 197.0.

[1238] 단계 F. 5-((S)-1-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(0.01 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50 mg, 1.0 당량) 및 (S)-5-(1-아미노에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(30 mg, 1.16 당량)의 혼합물에 질소 하에 DIPEA(218 mg, 1.69 mmol, 20 당량) 를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(7.73 mg, 12% 수율)을 황색 고체(0.96 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.30 - 9.18 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.71 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.42-5.16 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.30 (br s, 3H), 3.08 (br s, 2H), 2.99 (br s, 1H), 2.95 (br s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.16-1.96 (m, 4H), 1.87-1.72 (m, 3H), 1.66 (br t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.75-0.67 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.694, -139.400, -171.990; LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.3.

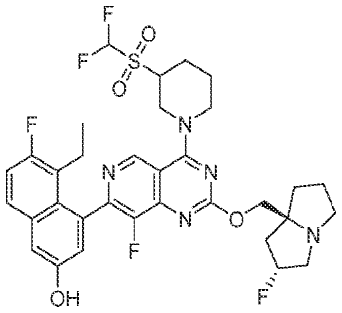
[1239] 실시예 651

[1240] 

[1241] 5-((R)-1-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1242] 단계 C에서 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 대신 (S)-2-메틸프로판-2-설핀아미드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 650에 기재된 6단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.37 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 10.0-9.85 (m, 1H), 9.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.25 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77-5.65 (m, 1H), 5.39-5.17 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.94 (d, J = 15.6Hz, 3H), 3.28 (br s, 3H), 3.12-3.01 (m, 3H), 2.99-2.92 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 5H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.66 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76-0.64 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.667, -139.414, -171.986; LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.4.

[1243] 실시예 652

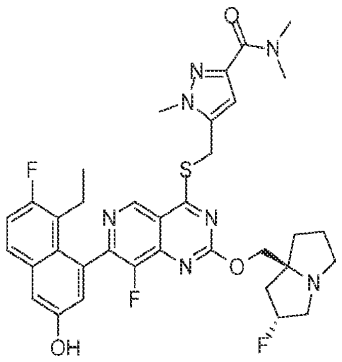


[1244]

[1245] 4-(4-(3-((디플루오로메틸)설포닐)피페리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

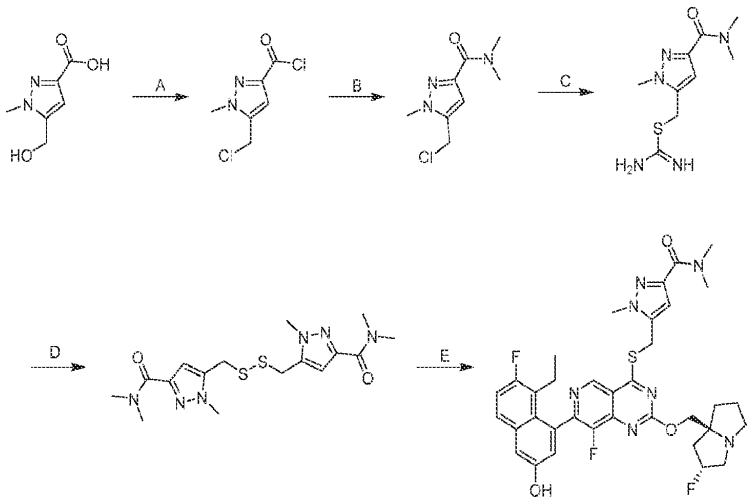
[1246] 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열한 것을 제외하고는, 실시예 550에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 0.79 (q, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.87 (br s, 2 H) 1.96-2.04 (m, 2 H) 2.07-2.30 (m, 6 H) 2.34-2.50 (m, 3 H) 2.96-3.05 (m, 1 H) 3.18-3.27 (m, 4 H) 3.71-3.88 (m, 1 H) 3.90-4.01 (m, 1 H) 4.30-4.37 (m, 2 H) 4.97 (br d, J = 14.0 Hz, 1 H) 5.31 (br d, J = 53.2 Hz, 1 H) 6.86 (td, J = 52.0, 7.6 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1 H) 7.21-7.28 (m, 1 H) 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H) 9.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 692.3.

[1247] 실시예 653



[1248]

[1249] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)티오)메틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드



[1250]

[1251] 단계 A. 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드: $SOCl_2$(7.87 g, 4.80 mL, 5.0 당량) 중 5-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산(480 mg, 1.0 당량)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다.

혼합물을 농축하여 표제 화합물(500 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

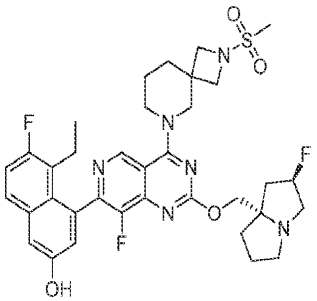
[1252] 단계 B. 5-(클로로메틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DCM(4 mL) 중 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 N-메틸메탄아민(THF 중 2 M, 7.77 mL, 6.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 50/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 66% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 201.9.

[1253] 단계 C. (3-(디메틸카르바모일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸 카르밤이미도티오에이트: DMSO(1 mL) 중 5-(클로로메틸)-N,N,1-트리메틸-피라졸-3-카르복사미드(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 티오우레아(113 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1254] 단계 D. 5,5'-(디설판디일비스(메틸렌))비스(N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드): DMSO(1 mL) 중 (3-(디메틸카르바모일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸 카르밤이미도티오에이트(250 mg, 1.0 당량), K_2CO_3(430 mg, 3.0 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1% FA)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(55 mg, 12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 397.3.

[1255] 단계 E. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)티오)메틸)-N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(0.1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40.0 mg, 1.0 당량) 및 5,5'-(디설판디일비스(메틸렌))비스(N,N,1-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)(53.5 mg, 2.0 당량)의 용액에 트리부틸포스핀(27.3 mg, 2.0 당량), 4 Å 분자체(5 mg, 1.0 당량) 및 DIPEA(175 mg, 20.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물($NH_3 \cdot H_2O$), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 38% 내지 68%]로 정제하여 표제 화합물(7.89 mg, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; SFC: Chiralpak AS-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R:1.808분, 2.018분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6 + 산화중수소-d_2) δ = 9.23 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.27-4.17 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.08 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.3-2.24 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 3H), 0.67 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6 + 산화중수소-d_2) δ = -119.262, -138.040, -171.834; LCMS (ESI, M+1): m/z = 692.2.

[1256] 실시예 654

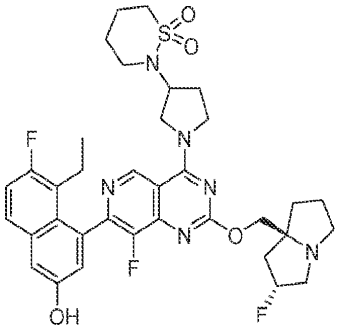
[1257] 

[1258] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2-(메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1259] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.06 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22

(t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 4H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 7.0, 13.6 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 2.1, 8.0 Hz, 2H), 3.28-3.11 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 5H), 1.85-1.77 (m, 2H), 0.80 (dt, J = 1.7, 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1):697.3.

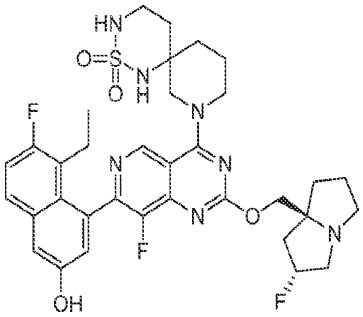
[1260] 실시예 655

[1261] 

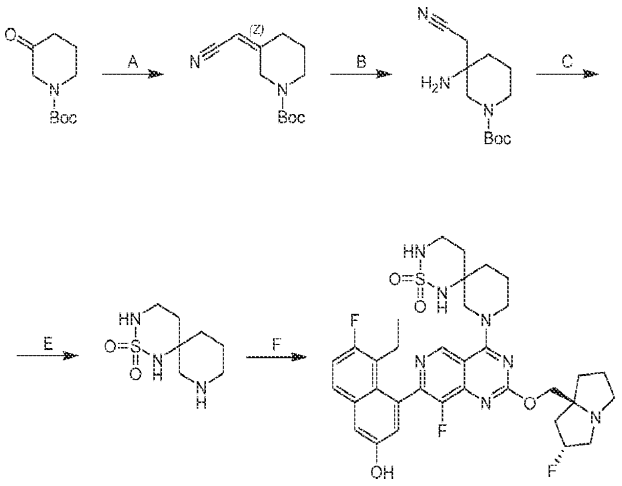
[1262] 2-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-1,2-티아지난 1,1-디옥사이드

[1263] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.51-5.21 (m, 1H), 4.65 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.28-3.90 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.48-1.89 (m, 13H), 1.74 (br d, J = 3.6 Hz, 2H), 0.78 (td, J = 7.2, 10.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): 697.3.

[1264] 실시예 656

[1265] 

[1266] 8-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,8-트리아자스피로[5.5]운데칸 2,2-디옥사이드

[1267] 

[1268] 단계 A. (Z)-tert-부틸 3-(시아노메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트: NaH(2.41 g, 60% 순도, 1.2 당량)를 수소 하에 25℃에서 무수 THF(200 mL) 중 2-디에톡시포스포릴아세토니트릴(10.7 g, 1.2 당량)에 나누어 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 후 tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 켄칭하고, 농축하여 THF를 제거하고, EtOAc(2 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 30:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(10 g, 81% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.28-5.13 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 9H).

[1269] 단계 B. tert-부틸 3-아미노-3-(시아노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트: MeOH(9 mL) 중 tert-부틸(3Z)-3-(시아노메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트(3 g, 1.0 당량)의 혼합물에 NH_3·MeOH(36 mL, 20% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉 튜브에서 16시간 동안 교반하면서 100℃까지 가열하였다. 혼합물을 농축하고, Al_2O_3 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(1.08 g, 30% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.65-3.03 (m, 4H), 2.64-2.32 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); LCMS (ESI, M-55): m/z = 184.1.

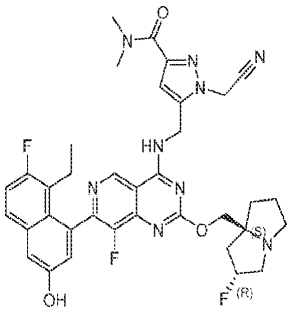
[1270] 단계 C. tert-부틸 3-아미노-3-(2-아미노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트: 메탄올(20 mL) 중 tert-부틸 3-아미노-3-(시아노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.25 g, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 라니-Ni(1.34 g, 3.0 당량) 및 NH_3·MeOH(5 mL, 20% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 진공 하에 탈기시키고, 수소로 수회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(1.4 g, 99% 수율)을 담청색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 3.75-3.19 (m, 4H), 3.14-2.72 (m, 4H), 2.52 (br s, 2H), 1.64-1.11 (m, 15H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 244.1.

[1271] 단계 D. tert-부틸 2-티아-1,3,8-트리아자스피로[5.5]운데칸-8-카르복실레이트 2,2-디옥사이드: 피리딘(15 mL) 중 tert-부틸 3-아미노-3-(2-아미노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.49 g, 1.0 당량)의 혼합물에 25℃에서 황산 디아미드(706 mg, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 125℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 TLC(디클로로메탄/메탄올 10:1)로 정제하여 표제 화합물(443 mg, 23% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 6.54-6.42 (m, 1H), 6.42-6.30 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.93-2.69 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 9H), 1.33-1.21 (m, 1H); LCMS (ESI, M-55): m/z = 250.2.

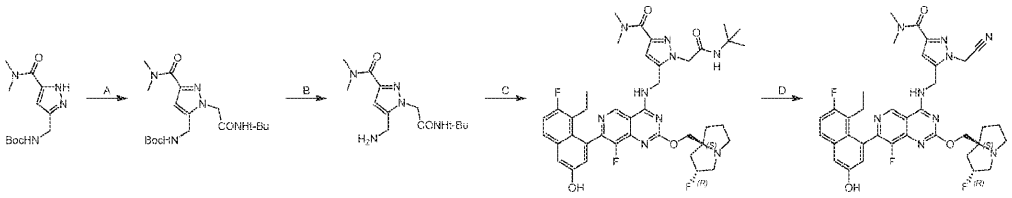
[1272] 단계 E. 2-티아-1,3,8-트리아자스피로[5.5]운데칸 2,2-디옥사이드: ACN(1.23 mL) 중 tert-부틸 2-티아-1,3,8-트리아자스피로[5.5]운데칸-8-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(200 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 HCl·디옥산(4 M, 2.46 mL, 15 당량)을 적가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(150 mg, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 206.2.

[1273] 단계 F. 8 -(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,8-트리아자스피로[5.5]운데칸 2,2-디옥사이드: 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다; SFC: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 구배 용출: CO_2 중 40% MeOH+ACN(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R: 1.207분, 1.996분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d6) δ = 9.96 (s, 1H), 9.14-9.05 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.46-6.35 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 4.56-3.98 (m, 4H), 3.98-3.66 (m, 2H), 3.36 (br s, 1H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.91-2.51 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.22-1.90 (m, 6H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 1H), 0.82-0.65 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d6) δ = -119.619, -139.505, -172.020; LCMS (ESI, M+1): m/z = 698.0.

[1274] 실시예 657

[1275] 

[1276] 1-(시아노메틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1277] 

[1278] 단계 A. tert-부틸 N-[[2-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소-에틸]-5-(디메틸카르바모일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트: DMF(7 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(650 mg, 1.0 당량) 및 2-브로모-N-tert-부틸-아세트아미드(940 mg, 2 당량)의 용액에 25℃에서 Cs_2CO_3(2.4 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 후, 얼음물(20 mL)에 붓고, 2분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하고, 이를 추가로 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm × 30 mm 10 um); 이동상: [0.1% $NH_3.H_2O$ IPA]; B%: 35% 내지 35%, 2.3분)로 정제하여 표제 화합물(369 mg, 39.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 1.35 (s, 9 H) 1.44 (s, 9 H) 3.07 (s, 3 H) 3.30 (br s, 3 H) 4.28 (s, 2 H) 4.86 (br s, 2 H) 6.53 (s, 1 H).

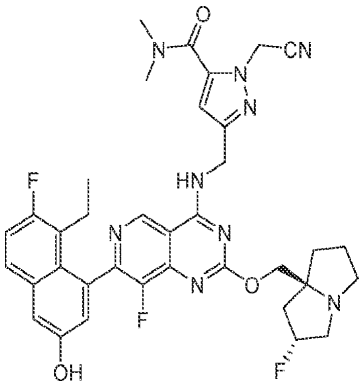
[1279] 단계 B. 5-(아미노메틸)-1-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소-에틸]-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드: 디옥산(5 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소-에틸]-5-(디메틸카르바모일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(341 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 HCl/디옥산(4 M, 223 μL, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 직접 농축하여 표제 화합물(270 mg, 미정제물, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1280] 단계 C. 1-(2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(1.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량) 및 5-(아미노메틸)-1-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소-에틸]-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드(134 mg, 2.5 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 K_3PO_4(179 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(20 mL)에 붓고, 2분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(78 mg, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 774.4.

[1281] 단계 D. 1-(시아노메틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 1-(2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-

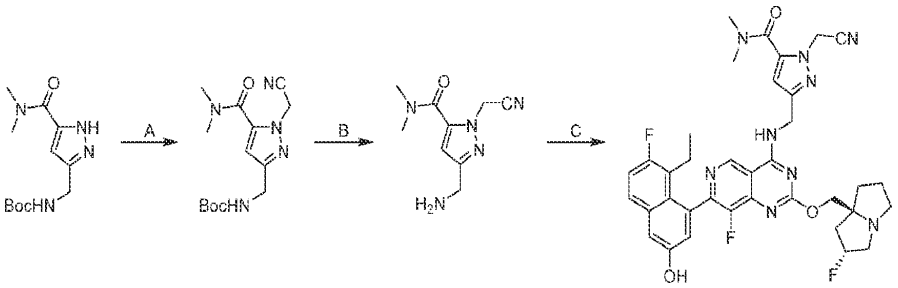
3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(28 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 $POCl_3$(6.8 mg, 1.23 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% NH_4HCO_3 조건]로 정제하여 표제 화합물(4.8 mg, 18.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 0.76 (t, J = 7.38 Hz, 3 H) 1.84-2.05 (m, 3 H) 2.07-2.49 (m, 5 H) 2.97-3.07 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.28-4.36 (m, 2 H) 4.59 (br s, 2 H) 4.94-5.10 (m, 3 H) 5.22-5.41 (m, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.04 (d, J = 2.50 Hz, 1 H) 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J = 9.2, 5.82 Hz, 1 H) 9.17 (s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 700.3.

[1282] 실시예 658



[1283]

[1284] 1-(시아노메틸)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드



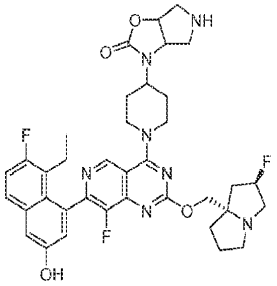
[1285]

[1286] 단계 A. tert-부틸 N-[[1-(시아노메틸)-5-(디메틸카르바모일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트: DMF(5 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(150 mg, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(546 mg, 3.0 당량) 및 2-브로모아세토니트릴(134 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0.1% $NH_3{\cdot}H_2O$, 10 내지 50% ACN)로 정제하여 표제 화합물(70.0 mg 33% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.39-7.25 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.10 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.40-1.36 (m, 9H)

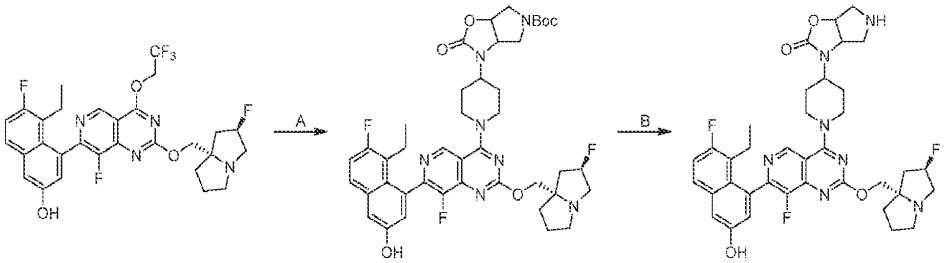
[1287] 단계 B. 5-(아미노메틸)-2-(시아노메틸)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드: DCM(0.2 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-(시아노메틸)-5-(디메틸카르바모일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(45.0 mg, 90.2% 순도, 1.0 당량)의 혼합물에 DCM(0.1 mL) 중 TFA(0.1 mL, 10.2 당량)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)에 붓고, $NH_3{\cdot}H_2O$로 pH를 약 8로 조정하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 1% 내지 20%]로 정제하여 표제 화합물(12.0 mg, 44% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 6.69 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (br s, 3H)

[1288] 단계 C. 1-(시아노메틸)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: 실시예 622에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 검으로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.01-9.83 (m, 1H), 9.61-9.49 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.36-5.17 (m, 1H), 4.88-4.70 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.97-2.71 (m, 2H), 2.17-1.97 (m, 5H), 1.87-1.73 (m, 3H), 0.71 (br t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 700.5.

[1289] 실시예 659

[1290] 

[1291] 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)헥사하이드로-2H-피롤로[3,4-d]옥사졸-2-온

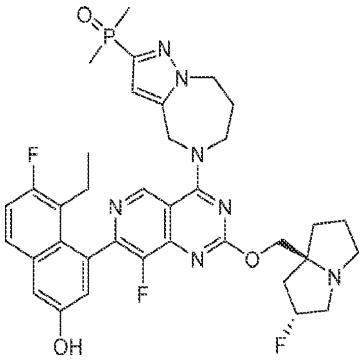
[1292] 

[1293] 단계 A. tert-부틸 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-옥소테트라하이드로-2H-피롤로[3,4-d]옥사졸-5(3H)-카르복실레이트: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(142 mg, 1.0 당량), tert-부틸 N-[[4-메틸-2-옥소-3-(4-피페리딜)옥사졸리딘-5-일]메틸]카바메이트(92.2 mg, 1.1 당량, HCl), K_3PO_4(50.9 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(72 mg, 37% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.98-8.84 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.97-6.63 (m, 1H), 5.49-5.24 (m, 1H), 4.98-4.80 (m, 1H), 4.75-4.45 (m, 3H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.19-3.96 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.68-3.35 (m, 5H), 3.33-3.01 (m, 4H), 2.54-1.78 (m, 11H), 1.56-1.39 (m, 9H), 0.87-0.70 (m, 3H).

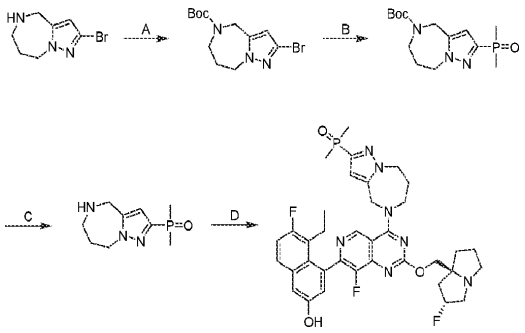
[1294] 단계 B. 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)헥사하이드로-2H-피롤로[3,4-d]옥사졸-2-온: HCl/디옥산(0.5 mL) 및 MeOH(0.5 mL) 중 tert-부틸 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-옥소테트라하이드로-2H-피롤로[3,4-d]옥사졸-5(3H)-카복실레이트(20.1mg, 1.0 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(16 mg, 86% 수율, 하이드로클로라이드)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.13 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.71 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.65-5.42 (m, 1H), 5.13 (br dd, J = 4.8, 6.9 Hz, 1H), 4.86 (br

s, 1H), 4.70-4.51 (m, 3H), 4.02-3.34 (m, 10H), 3.13-2.90 (m, 2H), 2.70-2.02 (m, 12H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ = -121.07 (br s, 1F), -139.19 (br s, 1F), -173.99 (br s, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 704.3.

[1295] 실시예 660

[1296] 

[1297] (5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-일)디메틸포스핀 옥사이드

[1298] 

[1299] 단계 A. tert-부틸 2-브로모-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: DCM(8 mL) 중 2-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀(650 mg, 1.0 당량, HCl)의 용액에 TEA(520 mg, 716 μL, 2.0 당량) 및 Boc_2O(842mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축하여 DCM을 제거하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(**ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 30 mL/분으로 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액**)로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 28.9% 수율, 94.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.32-6.12 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 2H), 1.91 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.51-1.40 (m, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 318.0.

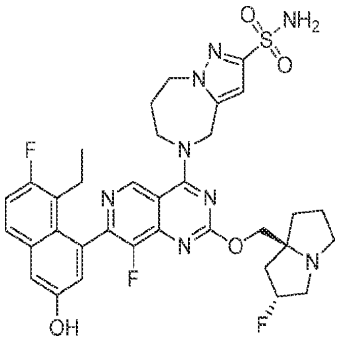
[1300] 단계 B. tert-부틸 2-(디메틸포스포릴)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: DMF(4.0 mL) 중 tert-부틸 2-브로모-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(250 mg, 1.0 당량), 메틸포스포노일메탄(74.1 mg, 1.2 당량), $Pd(OAc)_2$(17.7 mg, 0.1 당량), K_3PO_4(201 mg, 1.2 당량) 및 (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판(45.7 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 140℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척하고, 여과액을 증발시키고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 48.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 314.2.

[1301] 단계 C. 디메틸(5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-일)포스핀 옥사이드: 디옥산(1.0 mL) 중 tert-부틸 2-(디메틸포스포릴)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(120 mg, 1.0 당량)에 HCl/디옥산(4 M, 2.4 mL, 25.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반

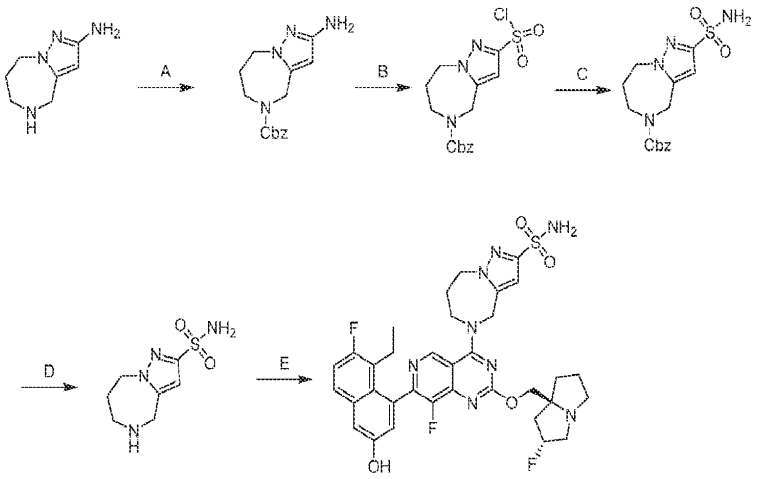
하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(90 mg, 94.1% 수율, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 6.94 (s, 1H), 4.69-4.63 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 1.6, 14.0 Hz, 6H).

[1302] 단계 D. (5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-일)디메틸포스핀 옥사이드: DMF(0.2 mL) 및 MeCN(0.2 mL) 중 2-디메틸포스포릴-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀(30 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(75.0 mg, 0.9 당량), K_3PO_4(89.6 mg, 3.0 당량), 4 Å 분자체(10 mg)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. K_3PO_4, 4 Å 분자체를 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 8.9% 수율, 88% 순도)을 백색 고체(0.09 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.17 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 4.63 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.54-2.37 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.25-2.03 (m, 5H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.38-1.24 (m, 1H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 706.2.

[1303] 실시예 661

[1304] 

[1305] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드

[1306] 

[1307] 단계 A. 벤질 2-아미노-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: THF(10 mL) 중 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-아민(500 mg, 1.0 당량, HCl), TEA(1.07 g, 4.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 CbzCl(452 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(450 mg, 56% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.39-7.29 (m, 5H), 5.67-5.45 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 286.7.

[1308] 단계 B. 벤질 2-(클로로설포닐)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: ACN(40 mL) 중 벤질 2-아미노-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 H_2O(0.9 mL) 중 HCl(2.55 g, 37% 순도, 14.8 당량)의 용액에 이어서 H_2O(0.8 mL) 중 $NaNO_2$(241 mg, 2.0 당량)의 수용액을 첨가하였다. 0℃에서 45분 동안 교반한 후, 혼합물을 AcOH(945 mg, 9.0 당량), CuCl(86.4 mg, 0.5 당량) 및 $CuCl_2$(141 mg, 0.6 당량)로 처리하고, 0℃에서 25분 동안 SO_2 가스로 퍼징하였다. 반응물을 0 내지 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(600 mg, 미정제물)을 암녹색 오일로서 수득하였다.

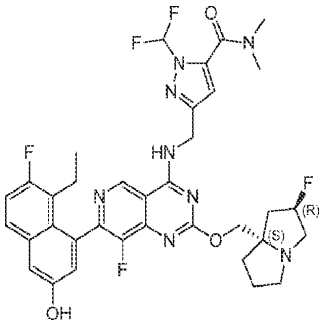
[1309] 단계 C. 벤질 2-설파모일-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: NH_3·THF(9 mL, 20% 순도, 1.0 당량) 중 벤질 2-(클로로설포닐)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(400 mg, 1 당량)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 NH_4Cl 수용액(5 mL)으로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(90 mg, 23% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.42-7.29 (m, 5H), 6.72-6.51 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.97-4.88 (m, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.51-4.46 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 350.8.

[1310] 단계 D. 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드: MeOH(2 mL) 중 벤질 2-설파모일-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(80 mg, 1.0 당량)의 용액에 질소 하에 NH_3·MeOH(4 M, 0.5 mL, 1.0 당량) 및 $Pd(OH)_2$(30 mg, 10%)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(35 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1311] 단계 E. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드: DMF(0.5 mL) 및 ACN(0.5 mL) 중 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아마이드(29 mg, 2.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(20 mg) 및 K_3PO_4(43 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Waters xbridge 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 8분에 걸쳐 20% 내지 50%]에 이어서 분취용 HPLC[Waters xbridge 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: A: 물(FA), B: CAN; B%: 8분에 걸쳐 8% 내지 38%]로 정제하여 표제 화합물(6.89 mg, 13.6% 수율, 0.38 FA)을 백색 고체(0.38 포름산 염)로서 수득하였다; SFC: > 99% ee, Chiralcel OD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 등용매 용출: CO_2 중 40% MeOH + ACN(0.05% DEA), 3 mL/분; 220 nm; t_R: 0.604분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.91-9.85 (m, 1H), 9.07-9.03 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.65-6.57 (m, 1H), 5.52-5.32 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 3H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 3H), 0.75-0.63 (m, 3H); ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6 + 산화중수소-d_2) δ = 9.10-9.03 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 5.57-5.34 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.35-4.13 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 3H), 0.71-0.63 (m,

3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.825, -141.484, -172.667; LCMS (ESI, M+1): m/z = 709.3.

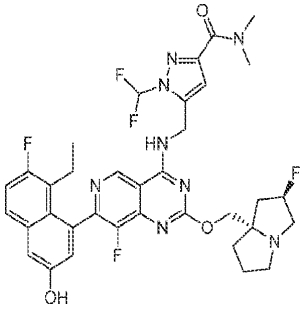
[1312] 실시예 662



[1313]

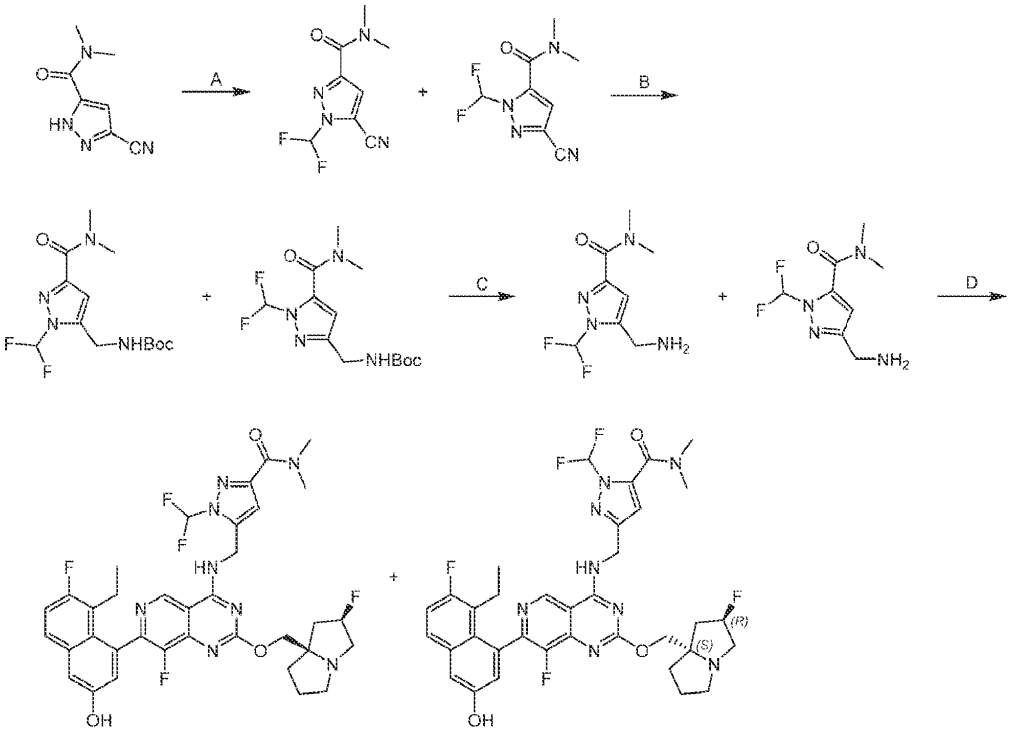
[1314] 1-(디플루오로메틸)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[1315] 실시예 663



[1316]

[1317] 1-(디플루오로메틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드



[1318]

[1319] 단계 A. 5-시아노-1-(디플루오로메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: 아세토니트릴(5.0 mL) 중 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄(195 mg, 1.0 당량), 3-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드(120 mg, 1.0 당량), 불화칼륨(84.9 mg, 2.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하고, 질소 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물(5.00 mL)**과 에틸 아세테이트**(5.00 mL)** 사이에 분배하였다. **유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물인** 위치이성질체들의 혼합물(95.0 mg, 73% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.14 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 7.42 (s, 1 H) 7.44-7.76 (m, 1 H)

[1320] 단계 B. tert-부틸 ((1-(디플루오로메틸)-3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트: 메탄올(10 mL) 중 5-시아노-1-(디플루오로메틸)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드(95.0 mg, 1.0 당량), 디-tert-부틸 디카르보네이트(193 mg, 2.0 당량) 및 탄소 상 팔라듐 10%(20.0 mg, 10% 순도, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 수소(15.0 psi)로 3회 퍼징하고, 수소(15.0 psi) 분위기 하에 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물인 위치이성질체들의 혼합물(110 mg, 78% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 319.1

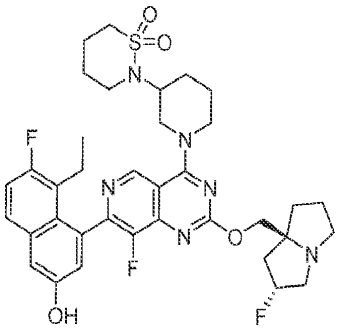
[1321] 단계 C. 5-(아미노메틸)-1-(디플루오로메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: 아세토니트릴(1.0 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-(디플루오로메틸)-5-(디메틸카르바모일) 피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(**중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 1% 내지 30%, 10분)**로 정제하여 표제 화합물인 위치이성질체들의 혼합물(10.0 mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1322] 단계 D. 1-(디플루오로메틸)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 및 1-(디플루오로메틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: N,N-디메틸포름아미드(1.0 mL) 및 아세토니트릴(1.0 mL) 중 5-(아미노메틸)-1-(디플루오로메틸)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드(70.0 mg, 1.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-[8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올(190 mg, 3 68.1 mg)의 용액에 인산칼륨(68.1 mg, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, SFC 분리[컬럼: DAICEL CHIRALPAK AS(250 mm × 30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 30% 내지 30%, 6분] 및 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 13% 내지 43%, 7분]로 정제하여 표제 화합물 실시예 662(3.96 mg, 1.7% 수율, 0.4FA) 및 실시예 663 (3.82 mg, 1.6% 수율, 0.4FA)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1323] 실시예 662: ^{1}H NMR(MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.78 (br t, J = 7.19 Hz, 3 H) 1.86-2.04 (m, 2 H) 2.04-2.12 (m, 2 H) 2.13-2.20 (m, 2 H) 2.21-2.37 (m, 2 H) 2.37-2.52 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.32-3.34 (m, 3 H) 3.41 (br d, J = 10.8 Hz, 2 H) 4.29-4.43 (m, 2 H) 5.05-5.18 (m, 2 H) 5.27-5.47 (m, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.03-7.07 (m, 1 H) 7.25 (t, J = 9.4 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.61-8.02 (m, 2 H) 8.48-8.56 (m, 1 H) 9.22 (s, 1 H) ; LCMS (ESI, M + 1): m/z = 711.3.

[1324] 실시예 663: ^{1}H NMR(400 5.47 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.79 (br t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.87-2.55 (m, 10 H) 3.10 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.36-3.44 (m, 2 H) 4.26-4.44 (m, 2 H) 4.91-4.98 (m, 2 H) 5.30 (br s, 1 H) 5.26-5.47 (m, 1 H) 5.43 (br s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.00-7.09 (m, 1 H) 7.25 (br t, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.61 (br t, J = 5.6 Hz, 1 H) 7.68 (br dd, J = 8.88, 5.88 Hz, 1 H) 8.49-8.56 (m, 1 H) 9.20 (s, 1 H); LCMS (ESI, M + 1): m/z = 711.3.

[1325] 실시예 664

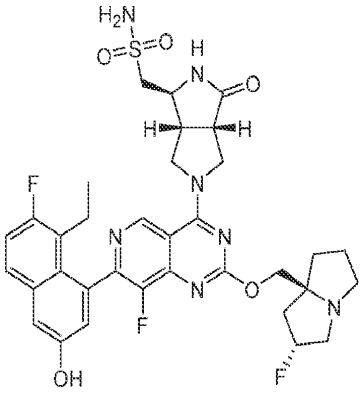


[1326]

[1327] 2-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)-1,2-티아지난 1,1-디옥사이드

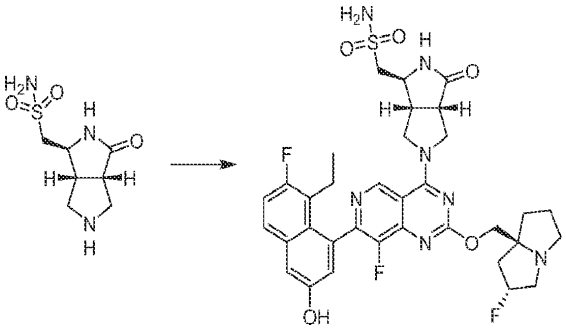
[1328] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.18 포름산염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 5.49-5.25 (m, 1H), 4.64-4.47 (m, 2H), 4.40-4.16 (m, 2H), 3.54-3.34 (m, 6H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.63-1.53 (m, 18H), 0.85-0.72 (m, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 711.3.

[1329] 실시예 665



[1330]

[1331] 1-((1S,3aS,6aR)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)메탄설폰아미드

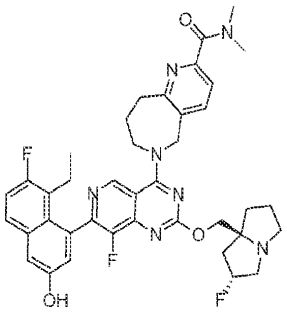


[1332]

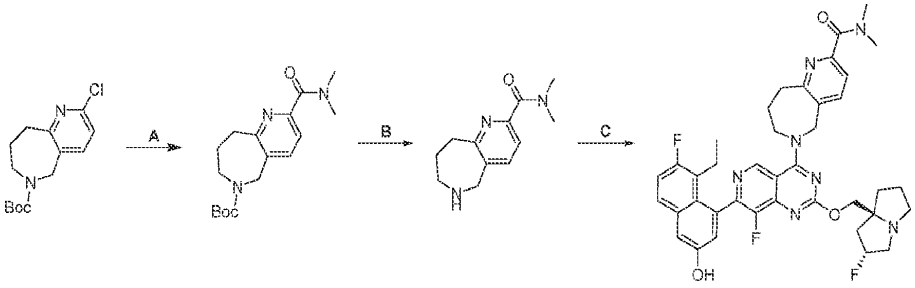
[1333] DMF(1 mL) 중 1-((1S,3aS,6aR)-3-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)메탄설폰아미드, 중간체 13D(33.7 mg, 2.0 당량, TFA)의 용액에 K_3PO_4(53.7 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(30.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30.0 mg, 1.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25 mm × 4 um; A: 물(TFA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 26% 내지

46%]로 정제한 다음, 추가로 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 23% 내지 53%]로 재정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(7.34 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (s, 1H), 9.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 6.4, 9.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.56-5.34 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 3H), 4.21 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45 (br d, J = 7.6 Hz, 4H), 3.28 (br s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 3H), 0.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 712.3. SFC: Rt = 2.068분; 방법 세부사항: 컬럼: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 um; 이동상: 상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 MeOH + ACN(0.05% DEA); 구배 용출: CO_2 중 40% MeOH + ACN(0.05% DEA); 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 Bar.

[1334] 실시예 666

[1335] 

[1336] 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-2-카르복사미드

[1337] 

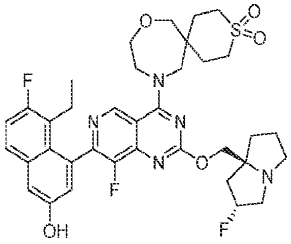
[1338] 단계 A. tert-부틸 2-(디메틸카르바모일)-8,9-디하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트: EtOH(10 mL) 중 tert-부틸 2-클로로-8,9-디하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량) 및 TEA(1.07 g, 3.0 당량)의 혼합물에 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(258 mg, 0.1 당량) 및 디메틸아민(478 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 아르곤으로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 탈기시키고, CO로 3회 퍼징하였다. 반응물을 CO 하에 50 psi에서 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 62% 수율)을 검은색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 320.2

[1339] 단계 B. N,N-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-2-카르복사미드: MeCN(0.5 mL) 중 tert-부틸 2-(디메틸카르바모일)-8,9-디하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-6(7H)-카르복실레이트(130 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 HCl · 디옥산(4 M, 0.6 mL)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(150 mg, 미정제물, HCl)을 무색 오일로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1340] 단계 C. 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-2-카르복사미드: DMF(0.2 mL) 및 MeCN(0.2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-

플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량), N,N-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-c]아제핀-2-카르복사미드(74.0 mg, 1.7 당량, HCl)의 혼합물에 K_3PO_4(179 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 10분에 걸쳐 12% 내지 42%)로 정제하여 표제 화합물(52.0 mg, 42% 수율, FA 0.26)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.47-5.29 (m, 1H), 5.29-5.18 (m, 2H), 4.49-4.36 (m, 2H), 4.34-4.16 (m, 2H), 3.50-3.33 (m, 3H), 3.26 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.16 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 0.78 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 712.6.

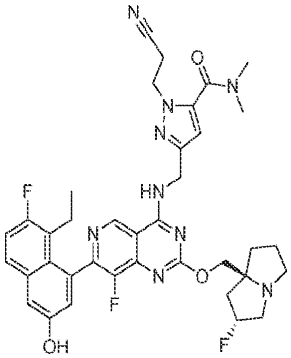
[1341] 실시예 667

[1342] 

[1343] 11-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-옥사-3-티아-11-아자스피로[5.6]도데칸 3,3-디옥사이드

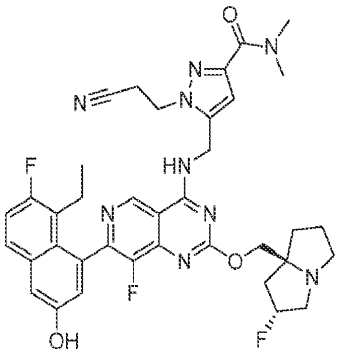
[1344] 실시예 538에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.89 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.20 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.69 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.63-5.36 (m, 1H), 4.72-4.37 (m, 4H), 4.37-4.23 (m, 3H), 4.21 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.65-2.43 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 712.3

[1345] 실시예 668

[1346] 

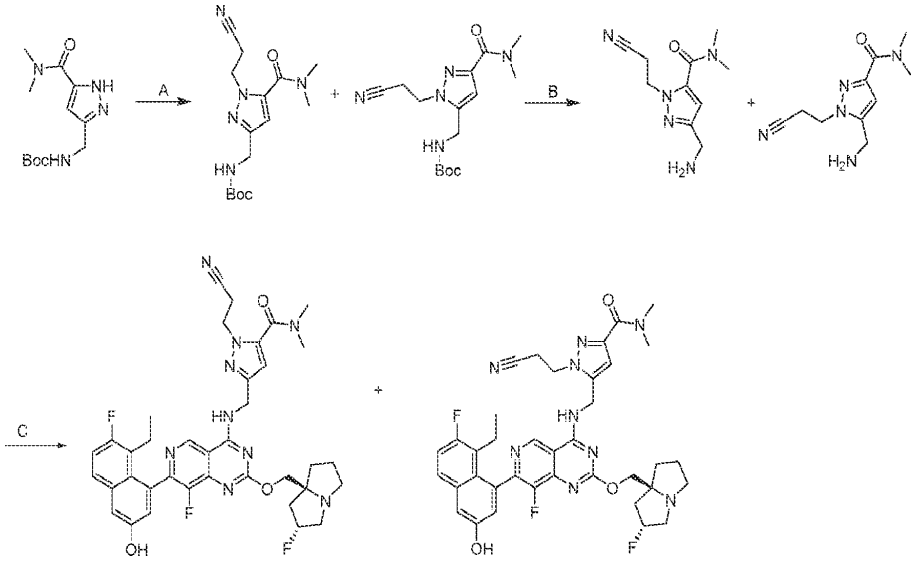
[1347] 1-(2-시아노에틸)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[1348] 실시예 669



[1349]

[1350] 1-(2-시아노에틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드



[1351]

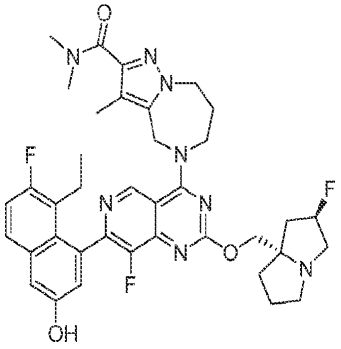
[1352] 단계 A. tert-부틸 ((1-(2-시아노에틸)-5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트: ACN(3 mL) 중 tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(150 mg, 1.0 당량), 3-브로모프로판니트릴(149 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(364 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하여 표제 화합물인 위치이성질체들의 혼합물(60 mg, 33% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.39-6.31 (m, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 6H), 2.98-2.93 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 322.2.

[1353] 단계 B. 3-(아미노메틸)-1-(2-시아노에틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: DCM(43 μL) 중 tert-부틸 ((1-(2-시아노에틸)-5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(25 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TFA(133 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물인 위치이성체들의 혼합물(26 mg, 미정제물, TFA)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1354] 단계 C. 1-(2-시아노에틸)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 및 1-(2-시아노에틸)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: ACN(0.2 mL) 및 DMF(0.2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30 mg, 1.0 당량) 및 3-(아미노메틸)-1-(2-시아노에틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카

르복사미드(25 mg, 1.5 당량, TFA)의 혼합물에 K_3PO_4(32 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 19% 내지 49%]에 이어서 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 8분에 걸쳐 37% 내지 67%]로 정제하여 실시예 668(4.82 mg, 13% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; SFC: Chiralpak AS-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 등용매 용출: CO_2 중 20% MeOH(0.05% DEA); 3 mL/분; t_R: 1.224분, 1.888분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.95-9.89 (m, 1H), 9.57-9.49 (m, 1H), 9.35-9.31 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.36-5.17 (m, 1H), 4.87-4.70 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 5H), 3.03 (s, 2H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.88-1.72 (m, 3H), 0.74-0.67 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.682, -139.503; -172.08; LCMS (ESI, M+1): m/z = 714.4. 및 실시예 669(1.66 mg, 2.8% 수율, 0.64FA)을 백색 고체로서 수득하였다; SFC: > 99% ee, Chiralcel OD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 등용매 용출: CO_2 중 50% MeOH+ACN(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R: 0.891분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23-9.16 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 5.49-5.31 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 3H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.53-2.31 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 3H), 2.04-1.91 (m, 1H), 0.82-0.73 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.153, -139.106, -173.885; LCMS (ESI, M+1): m/z = 714.3.

[1355] 실시예 670

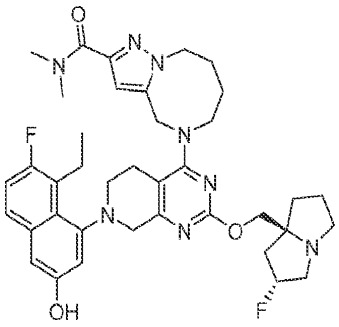


[1356]

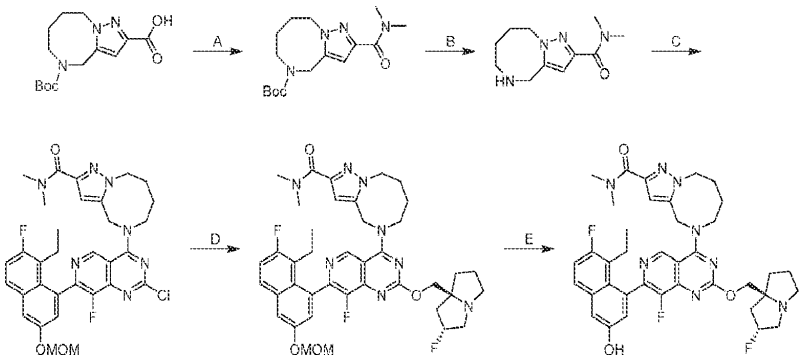
[1357] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N,3-트리메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[1358] 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 분홍색 고체(0.14 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.14-9.08 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.26-5.12 (m, 2H), 4.50 (br d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 7H), 2.52-2.27 (m, 5H), 2.23-1.89 (m, 6H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 715.3.

[1359] 실시예 671

[1360] 

[1361] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드

[1362] 

[1363] 단계 A tert-부틸 2-(디메틸카르바모일)-6,7,8,9-테트라하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-5(4H)-카르복실레이트: DMF(5.0 mL) 중 5-(tert-부톡시카르보닐)-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복실산(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 DIEA(1.3 g, 10 당량), HATU(1.2 g, 3.0 당량) 및 메탄아민 하이드로클로라이드(172 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 염수(50 mL × 3)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 내지 1/0)로 정제하여 표제 화합물(210 mg, 64.1% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 323.2.

[1364] 단계 B N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드: MeCN(1.00 mL) 및 HCl/디옥산(4 M, 1.0 mL) 중 *tert*-부틸 2-(디메틸카르바모일)-6,7,8,9-테트라하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-5(4H)-카르복실레이트(190 mg, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하여 표제 화합물(120 mg, 미정제물)을 수득하였다: LCMS (ESI, M+1): m/z = 223.2.

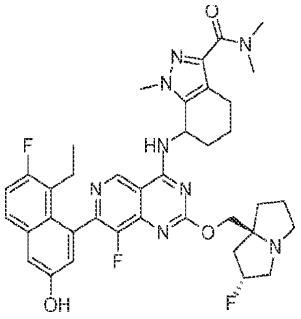
[1365] 단계 C: 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드: DCM(2.00 mL) 중 2,4-디클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘(203 mg, 1.00 당량)의 용액에 N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드(100 mg, 1.00 당량) 및 DIPEA(174 mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20.0 mL)와 물(10.0 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하고 표제 화합물(120 mg, 42% 수율, 60% 순도)을 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.1

[1366] 단계 D: 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드: THF(3.00 mL) 중 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드(90.0 mg, 1.00 당량)의 용액에 t-BuONa(40.8 mg, 3.00 당량), 4 Å 분자체(20.0 mg, 1.0 당량) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(22.5 mg, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50.0 mL)와 물

(30.0 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO2, DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 56% 수율)을 수득하였다: LCMS (ESI, M+1): m/z = 759.4

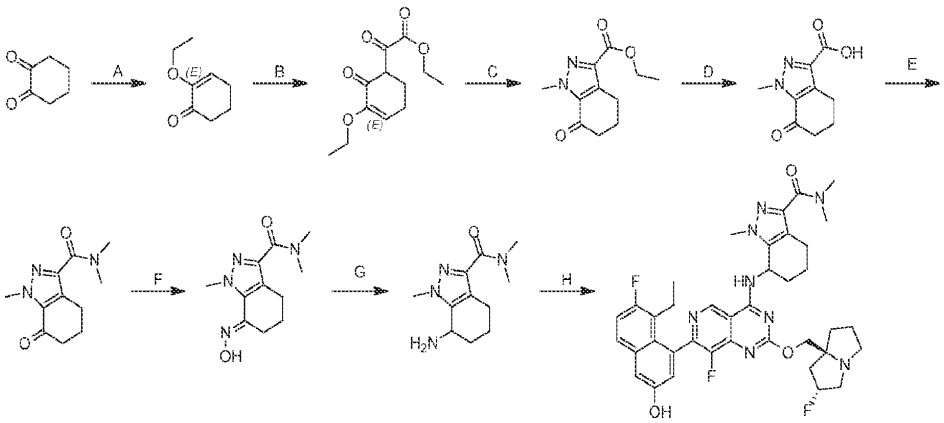
[1367] 단계 E: 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드: 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드(50.0 mg, 1.00 당량)에 HCl/MeOH(4 M, 3.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 × 75 × 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 12% 내지 42%, 7분)로 정제하여 표제 화합물(2.51 mg, 4.80% 수율, 96.6% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.06 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.42-5.23 (m, 3H), 4.48 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.22 (br d, J = 18.6 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.38-2.10 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 8H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H), 0.79 (br t, J = 7.4 Hz, 3H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 715.2.

[1368] 실시예 672



[1369]

[1370] 7-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-N,N,1-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복사미드



[1371]

[1372] 단계 A. 2-에톡시사이클로헥스-2-에논: 톨루엔(300 mL) 중 사이클로헥산-1,2-디온(15.0 g, 1.0 당량) 및 EtOH(122 g, 19.9 당량)의 혼합물에 TsOH(2.80 g, 0.12 당량)를 질소 분위기 하에 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물(9.0 g, 42% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 5.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI,

M+1): m/z =141.2.

[1373] 단계 B. 에틸 2-(3-에톡시-2-옥소사이클로헥스-3-엔-1-일)-2-옥소아세테이트: THF(20.0 mL) 중 2-에톡시사이클로헥스-2-엔-1-온(2.00 g, 1.0 당량)의 용액에 -60℃에서 LiHMDS(3.1 g, 1.3 당량)를 첨가하였다. -60℃에서 30분 동안 교반한 후, THF(5.0 mL) 중 디에틸 옥살레이트(2.7 g, 1.3 당량)의 용액을 이 용액에 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물(2.30 g, 67% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 241.1

[1374] 단계 C. 에틸 1-메틸-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복실레이트: AcOH(10.0 mL) 중 에틸 2-(3-에톡시-2-옥소-사이클로헥스-3-엔-1-일)-2-옥소-아세테이트(1.80 g, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 메틸하이드라진(949 mg, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하였다. 잔류물을 물(30 mL)에 용해시키고, 30% NH_4OH로 pH = 8로 조정하고, DCM(3 × 40 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 4:1)로 정제하여 표제 화합물(1.50 g, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 4.35-4.21 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =222.9.

[1375] 단계 D. 1-메틸-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복실산: THF(18.0 mL) 중 에틸 1-메틸-7-옥소-5,6-디하이드로-4H-인다졸-3-카르복실레이트(1.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 NaOH(2.0 M, 9.0 mL, 4.0 당량)를 질소 하에 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고, 1 N HCl 수용액으로 pH = 5로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 3.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 여과하고, 농축하여 표제 화합물(0.9 g, 97% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

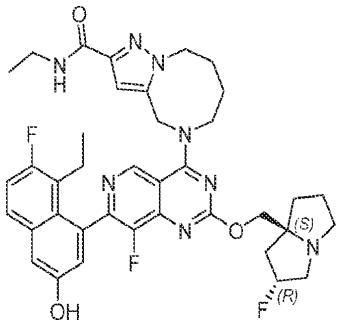
[1376] 단계 E. N,N,1-트리메틸-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복사미드: DMF(8.0 mL) 중 1-메틸-7-옥소-5,6-디하이드로-4H-인다졸-3-카르복실산(0.90 g, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 20℃에서 DIPEA(2.80 g, 5.0 당량) 및 HATU(3.30 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 20℃에서 5분 동안 교반한 후, N-메틸메탄아민(2.0 M, 4.4 mL, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 99% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 4.06 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z =222.2.

[1377] 단계 F. (E)-7-(하이드록시이미노)-N,N,1-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복사미드: EtOH(8.0 mL) 중 N,N,1-트리메틸-7-옥소-5,6-디하이드로-4H-인다졸-3-카르복사미드(0.6 g, 1.0 당량) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(376.9 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 20℃에서 피리딘(643.5 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 크로마토그래피[물(0.1% 포름산)/아세토니트릴)]로 정제하여 표제 화합물(385 mg, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 11.33 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.68-2.55 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z =236.8.

[1378] 단계 G. 7-아미노-N,N,1-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복사미드: MeOH(2.0 mL) 및 THF(1.0 mL) 중 (7E)-7-하이드록시이미노-N,N,1-트리메틸-5,6-디하이드로-4H-인다졸-3-카르복사미드(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 질소 하에 $Pd(OH)_2$/C(100 mg, 20% 순도, 0.56 당량)를 첨가하였다. 반응물을 수소(45 psi) 하에 60℃에서 60시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 크로마토그래피[물(0.1% 포름산)/아세토니트릴)]로 정제하여 표제 화합물(65.0 mg, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 223.1

[1379] 단계 H. 7-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-N,N,1-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카르복사미드: DMF(0.1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 DIPEA(218 mg, 20.0 당량) 및 7-아미노-N,N,1-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-3-카르복사미드(37.5 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(15.0 mg, 22% 수율, 0.46FA)을 백색 고체로서 수득하였다; SFC: Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 3 μm, 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R: 1.548분, 1.617분; 1H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.34-9.21 (m, 1H), 7.84-7.70 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.83-5.68 (m, 1H), 5.42-5.16 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.71 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 3.25 (br s, 3H), 3.13-3.00 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.87-2.64 (m, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.90-1.74 (m, 5H), 0.78-0.67 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) = -119.679, -139.505, -172.081; LCMS (ESI, M+1): m/z =715.1.

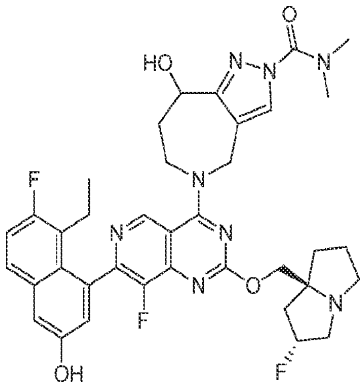
[1380] 실시예 673

[1381] 

[1382] N-에틸-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-카르복사미드

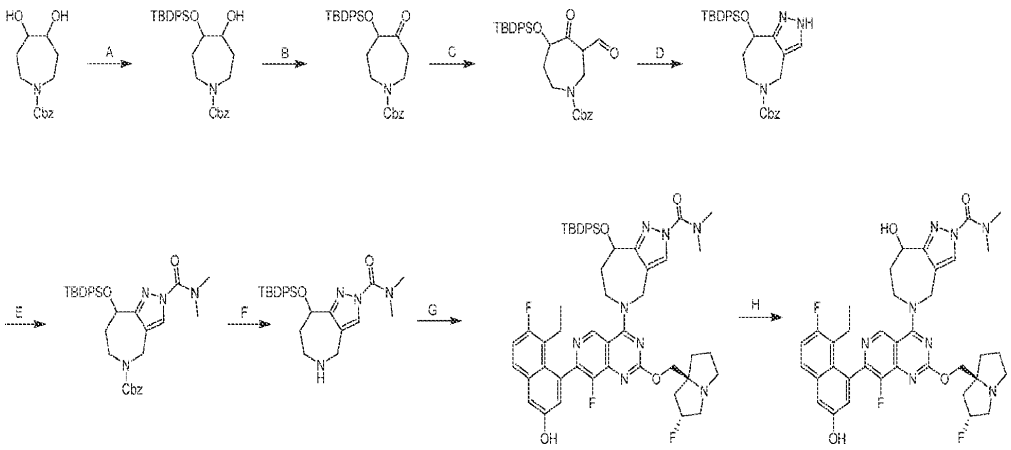
[1383] 실시예 671에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.42-5.23 (m, 3H), 4.45 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.31-4.11 (m, 4H), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.56-1.76 (m, 13H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 715.5.

[1384] 실시예 674

[1385] 

[1386] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-하이드록시-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로

[4,3-c]아제핀-2(4H)-카르복사미드



[1387]

[1388] 단계 A. 벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-하이드록시아제판-1-카르복실레이트: DCM(1 mL) 중 벤질 4,5-다이하이드록시아제판-1-카르복실레이트(1.50 g, 1.0 당량), 이미다졸(1.15 g, 3.0 당량) 및 DMAP(6.91 mg, 0.01 당량)의 용액에 0℃에서 TBDPS-Cl(1.09 g, 0.7 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1 내지 1:1]로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 41% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.66-7.17 (m, 15H), 5.12-4.93 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.67-3.43 (m, 1H), 3.38-3.06 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.62-1.39 (m, 2H), 1.03 (br d, J = 2.0 Hz, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 504.3.

[1389] 단계 B. 벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-옥소아제판-1-카르복실레이트: DCM(12 mL) 중 벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-하이드록시아제판-1-카르복실레이트(1.20 g, 1.0 당량)의 용액에 데스-마르틴(Dess-Martin) 시약(3.03 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1]로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 75% 수율)을 백색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.57-7.44 (m, 15H), 5.05-4.94 (m, 2H), 4.41-4.27 (m, 1H), 3.95-3.57 (m, 3H), 3.46-3.25 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 2H), 1.71-1.41 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

[1390] 단계 C. 벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-3-포르밀-4-옥소아제판-1-카르복실레이트: THF(25 mL) 중 1-tert-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸메탄디아민 및 벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-옥소아제판-1-카르복실레이트(2.0 g, 1.0 당량)의 용액을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(2.0 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1391] 단계 D. 벤질 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트: EtOH(3 mL) 중 벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-3-포르밀-4-옥소아제판-1-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 $N_2H_4 \cdot H_2O$(630 mg, 85% 순도, 28 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 5 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 10% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ =7.60-7.20 (m, 16H), 5.08-4.88 (m, 3H), 4.78-4.48 (m, 1H), 4.29-4.08 (m, 1H), 3.86 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88-1.61 (m, 2H), 0.97-0.96 (m, 9H).

[1392] 단계 E. 벤질 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(디메틸카르바모일)-4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트: THF(0.5 mL) 중 벤질 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트(10.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(2.28 mg, 60% 순도, 3.0

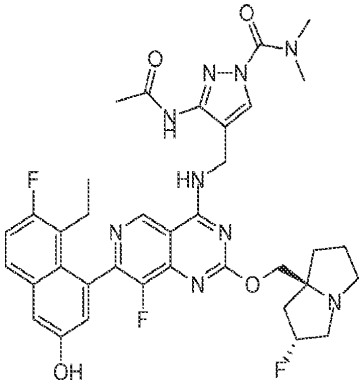
당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 디메틸카르밤산 클로라이드(4.09 mg, 2.0 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 5 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(10.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.96-7.75 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.40-7.11 (m, 13H), 5.09-4.75 (m, 4H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.87-3.69 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 1H), 0.96 (br s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 597.4.

[1393] 단계 F. 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-2(4H)-카르복사미드: MeOH(2 mL) 중 Pd/C(50.0 mg, 10% 순도)의 용액에 N_2 분위기 하에 벤질 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(디메틸카르바모일)-4,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-5(2H)-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물(300 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1394] 단계 G. 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-2(4H)-카르복사미드: DMF(1.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(130 mg, 1.0 당량) 및 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-2(4H)-카르복사미드(152 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIPEA(85.0mg, 3.0 당량) 및 4 Å MS(30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 955.4.

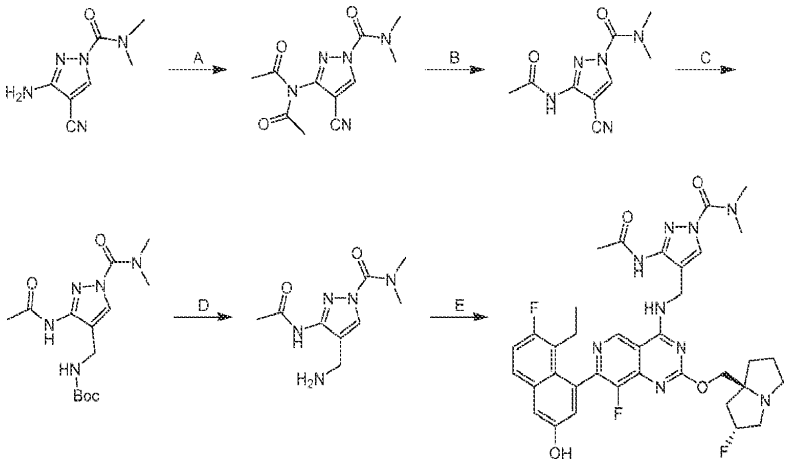
[1395] 단계 H. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-하이드록시-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-2(4H)-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 8-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]아제핀-2(4H)-카르복사미드(50.0mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(80.0 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 33% 내지 60%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(7.51 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.40-5.22 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.20 (br s, 6H), 3.28-3.12 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 0.78 (br t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.4.

[1396] 실시예 675

[1397] 

[1398] 3-아세트아미도-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로

헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드



[1399]

[1400] 단계 A. 3-(N-아세틸아세트아미도)-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: Ac_2O(5.00 mL) 중 3-아미노-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드, 중간체 15(500 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 TEA(847 mg, 3.0 당량)를 적가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10.0 ml)로 켄칭하고, EtOAc(3 × 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(644 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 9.18 (s, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.31 (s, 6H).

[1401] 단계 B. 3-아세트아미도-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: MeOH(6.50 mL) 중 3-(N-아세틸아세트아미도)-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(644 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 $NH_3 \cdot H_2O$(1.30 mL)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(570 mg, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

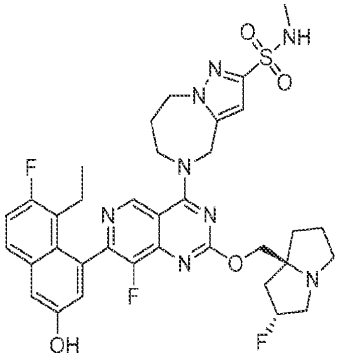
[1402] 단계 C. tert-부틸 ((3-아세트아미도-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트: MeOH(8.00 mL) 중 3-아세트아미도-4-시아노-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(570 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 분위기 하에 $(Boc)_2O$(1.69 g, 3.0 당량) 및 Pd/C(200 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 하에 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 디클로로메탄/메탄올 10:1)에 이어서 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 10.05 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 3.88 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (br s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1403] 단계 D. 3-아세트아미도-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: DCM(1.50 mL) 중 tert-부틸 ((3-아세트아미도-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(140 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 TFA(2.45 g, 50 당량)를 적가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(169 mg, TFA)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 10.51 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (br s, 2H), 3.83 (br d, J = 5.6z, 2H), 3.11 (br s, 6H), 2.08 (s, 3H).

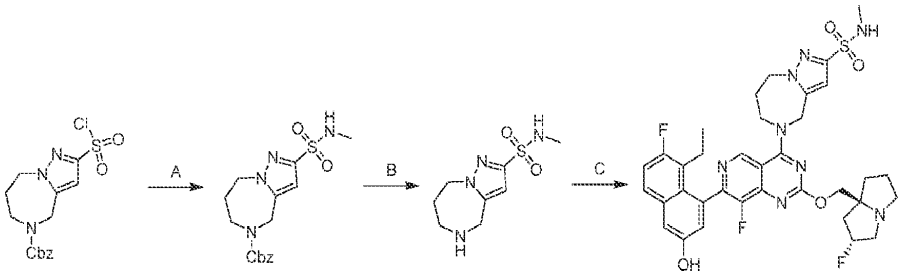
[1404] 단계 E. 3-아세트아미도-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: DMF(0.50 mL) 및 ACN(0.50 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량) 및 3-아세트아미도-4-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(114 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 K_3PO_4(107 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm

× 5 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 28% 내지 58%]로 정제하여 표제 화합물(24.8 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; SFC: > 99% ee, Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R: 1.535분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 10.79-9.37 (m, 1H), 9.33-9.12 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41-5.11 (m, 1H), 4.58 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.19-2.98 (m, 9H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 7H), 1.88-1.69 (m, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -139.519, -171.851; LCMS (ESI, M+1): m/z = 718.3.

[1405] 실시예 676

[1406] 

[1407] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드

[1408] 

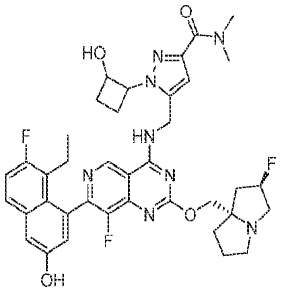
[1409] 단계 A. 벤질 2-(N-메틸설파모일)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: THF(1.2 mL) 및 H_2O(3.6 mL) 중 메틸아민 하이드로클로라이드(109 mg, 3.0 당량) 및 K_2CO_3(448 mg, 6.0 당량)의 혼합물에 5℃ 미만에서 THF(2.3 mL) 중 벤질 2-(클로로설포닐)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 5 내지 15℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(70 mg, 35% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.42-7.28 (m, 5H), 6.71-6.49 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 3H), 3.87-3.77 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 364.9.

[1410] 단계 B. N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드: MeOH(5 mL) 중 벤질 2-(N-메틸설파모일)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(80 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 하에 NH_3·MeOH(12 M, 0.5 mL) 및 Pd/C(30 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 수소(15 psi) 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(43 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

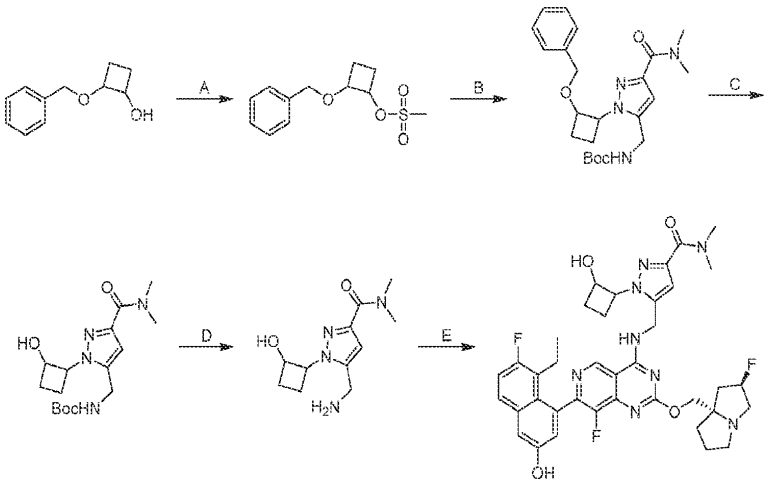
[1411] 단계 C. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-

a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드: DMF(0.2 mL) 및 ACN(0.2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(45 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아마이드(35 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(20 mg) 및 K_3PO_4(48 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 8분에 걸쳐 36% 내지 66%]로 정제하여 표제 화합물(16.1 mg, 29% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; SFC: > 99% ee, Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(40%% DEA); 3 mL/분; 220 nm; t_R: 1.947분; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19-9.16 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.41-5.16 (m, 3H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.28 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 3H), 2.54-2.40 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 3H), 2.05-1.87 (m, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.145, -138.407, -173.621; LCMS (ESI, M+1): m/z = 723.4.

[1412] 실시예 677

[1413] 

[1414] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(2-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1415] 

[1416] 단계 A. (2-벤질옥시사이클로부틸) 메탄설포네이트: DCM(10 mL) 중 2-벤질옥시사이클로부탄올(1 g, 1.0 당량) 및 TEA(1.7 g, 2.3 mL, 3.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 MsCl(964 mg, 1.5 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 가온하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물로 서서히 켄칭한 다음, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.3 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 2.04-2.15 (m, 1 H) 2.18-2.29 (m, 2 H) 2.30-2.45 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 4.22-4.28 (m, 1 H) 4.59 (q, J = 11.6 Hz, 2 H) 5.11-5.18 (m, 1 H) 7.33-7.40 (m, 5 H).

[1417] 단계 B. tert-부틸 N-[[2-[(1R,2S)-2-벤질옥시사이클로부틸]-5-(디메틸카르바모일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이

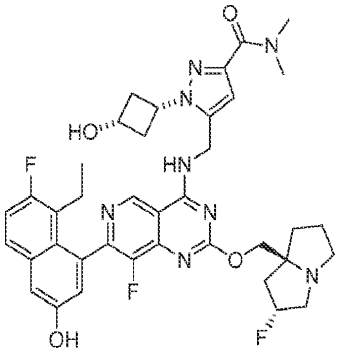
트: DMF(4 mL) 중 tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(325 mg, 1.0 당량) 및 (2-벤질옥시사이클로부틸)메탄설포네이트(620.9 mg, 2.0 당량)의 용액에 25℃에서 4 Å 분자체(250 mg) 및 Cs_2CO_3(1.2 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% NH_4HCO_3 조건]로 정제하여 표제 화합물(76 mg, 8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 δ 7.31 MHz, 메탄올-d_4) 1.43 (s, 9 H) 1.68-1.80 (m, 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 2.14-2.27 (m, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.26-3.30 (m, 3 H) 4.18-4.33 (m, 2 H) 4.39-4.47 (m, 2 H) 4.47-4.56 (m, 1 H) 4.70-4.78 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.18-7.31 (m, 5 H).

[1418] 단계 C. tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-2-(2-하이드록시사이클로부틸)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트: MeOH(2 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-(2-벤질옥시사이클로부틸)-5-(디메틸카르바모일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(76.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 Pd/C(100 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(54 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

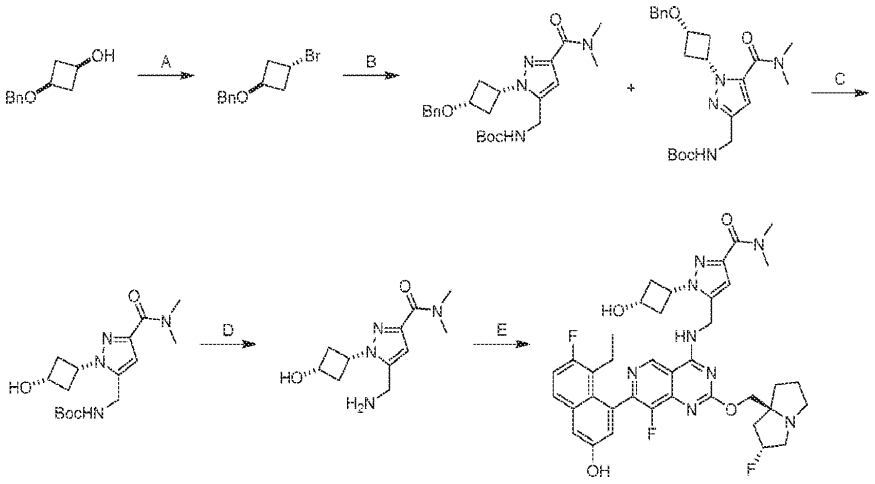
[1419] 단계 D. 5-(아미노메틸)-1-(2-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드: 디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-2-(2-하이드록시사이클로부틸)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(60.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 HCl/디옥산(4 M, 44.3 μL, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(42 mg, 미정제물, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1420] 단계 E. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(2-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(1.5 mL) 중 5-에틸-4-[8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올(20 mg, 1.0 당량) 및 5-(아미노메틸)-1-(2-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드(38.3 mg, 4.0 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 K_3PO_4(37 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(5.2 mg, 20.1% 수율)을 백색 고체(0.33 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 δ 5.16 6.71 MHz, 메탄올-d_4) 0.78 (br t, J = 6.8 Hz, 3 H) 1.74 (br t, J = 9.2 Hz, 1 H) 1.86-2.29 (m, 9 H) 2.29-2.54 (m, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 3.13-3.20 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.41 (br s, 2 H) 4.35-4.62 (m, 3 H) 4.92-5.16 (m, 3 H) 5.35 (s, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.04 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 7.22-7.32 (m, 2 H) 7.68 (dd, J = 9.2, 5.87 Hz, 1 H) 8.50-8.53 (m, 1 H) 9.19 (s, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.3.

[1421] 실시예 678

[1422] 

[1423] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드



[1424]

[1425] 단계 A. ((시스-3-브로모사이클로부톡시)메틸)벤젠: DCM(10 mL) 중 3-벤질옥시사이클로부탄올(1.0 g, 1 당량), CBr_4(4.5 g, 2.4 당량) 및 TEA(1.3 g, 2.3 당량)의 용액에 0℃에서 DCM(5 mL) 중 PPh_3(3.4 g, 2.4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음-$NaHCO_3$(포화) (20 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 DCM(50 × 3 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0, 20:1)로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 81.3% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41-7.30 (m, 5H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.78-2.64 (m, 4H).

[1426] 단계 B. tert-부틸 ((1-(시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트 및 tert-부틸 ((1-(시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트: DMF(10 mL) 중 tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(500 mg, 1.0 당량) 및 (3-브로모사이클로부톡시)메틸벤젠(674 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 Cs_2CO_3(1.8 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(20 mL)에 붓고, 2분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:2) 및 SFC 분리 (컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm × 30 mm, 10 um);이동상: [0.1% NH_3H_2O ETOH];B%: 25% 내지 25%, 3.5분)로 정제하여 표제 화합물 tert-부틸 ((1-(시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트(385 mg, 47.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하고 tert-부틸 ((1-(시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(193 mg, 23.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

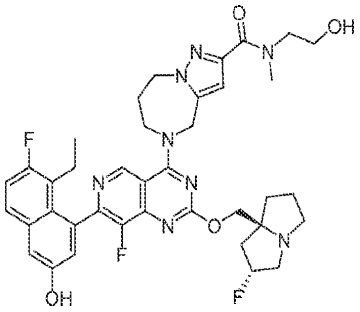
[1427] 단계 C. tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트: MeOH(10 mL) 중 tert-부틸 ((1-(시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트(385 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 Pd/C(200 mg, 10% 순도, 1.0 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(193 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1428] 단계 D. 5-(아미노메틸)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: 디옥산(3.0 mL) 중 tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트(152 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 561 μL, 5.0 당량)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

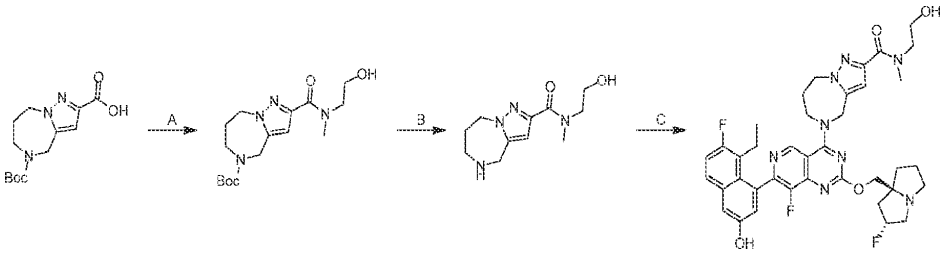
[1429] 단계 E. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(2.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루

오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50 mg, 1.0 당량) 및 5-(아미노메틸)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(46.4 mg, 2.0 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 K_3PO_4(89.5 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF(5 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(24.1 mg, 37.2% 수율, 95.1% 순도)을 백색 고체(0.33 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 - 9.19 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.50-5.31 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.16 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 5H), 3.22-3.07 (m, 4H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.54-1.80 (m, 10H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.4.

[1430] 실시예 679

[1431] 

[1432] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[1433] 

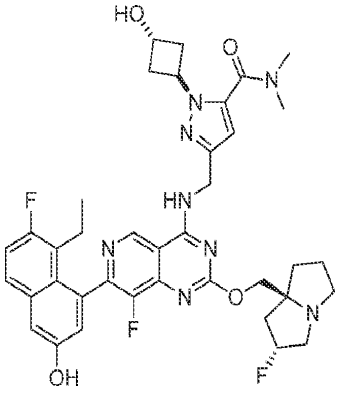
[1434] 단계 A: tert-부틸 2-((2-하이드록시에틸)(메틸)카르바모일)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트: 디메틸 포름아미드(10 mL) 중 5-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복실산(400 mg, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민(287 mg, 395 μL, 2 당량) 및 HATU(193 mg, 3.00 당량)를 적가하고, 혼합물을 **0.5시간** 동안 교반하였다. 이어서, 테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(540 mg, 1 당량) 중 2-(메틸아미노)에탄올(117 mg, 125 μL, 1.1 당량)을 **0**℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 **25**℃에서 **1**시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물(20** mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1** 내지 **0:1**]로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 73% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 339.2

[1435] 단계 B: N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DCM(3 mL) 중 tert-부틸 2-((2-하이드록시에틸)(메틸)카르바모일)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-카르복실레이트(350 mg, 1 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1 mL)를 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 2% 내지 30%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(210 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 239.2

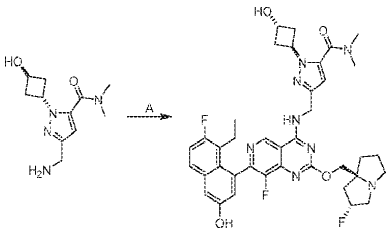
[1436] 단계 C: 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이

드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMF(3 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(90 mg, 1.0 당량) 및 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(181 mg, 5.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(96.7 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 7% 내지 37%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(12.8 mg, 11% 수율)을 백색 고체(0.68 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15-8.95 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 5.44-5.20 (m, 1H), 4.89 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.43-4.21 (m, 6H), 4.08 (br s, 3H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 3H), 1.96-1.78 (m, 6H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.6.

[1437] 실시예 680

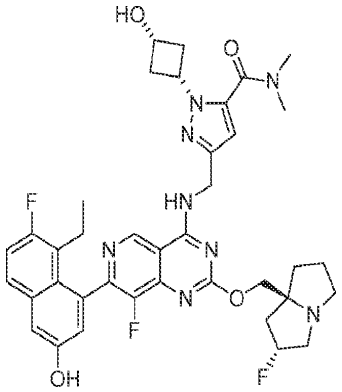
[1438] 

[1439] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[1440] 

[1441] 단계 A. 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: 실시예 622에 기재된 절차에 따라 3-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.22 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.19-9.72 (m, 1H), 9.52 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.88-4.67 (m, 2H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 1.6, 10.3 Hz, 1H), 3.08 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.96 (br d, J = 5.2 Hz, 6H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 4H), 2.20-1.94 (m, 5H), 1.87-1.71 (m, 3H), 0.70 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.1.

[1442] 실시예 681

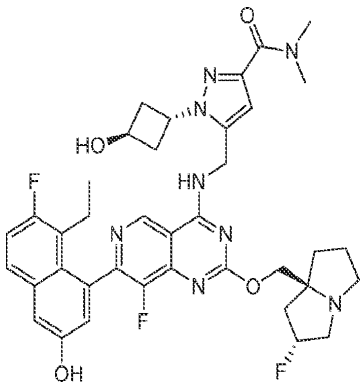


[1443]

[1444] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

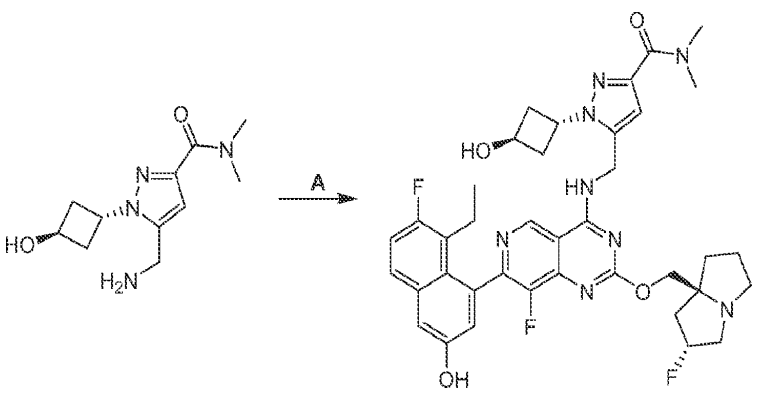
[1445] 실시예 678에 단계 C, D, E에서 기재된 3단계 절차에 따라 t-부틸 ((1-(시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)-5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.23 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21 (s, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.47-5.28 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 7H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.55-1.88 (m, 10H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.4.

[1446] 실시예 682



[1447]

[1448] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

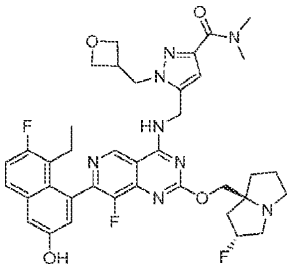


[1449]

[1450] 단계 A. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하

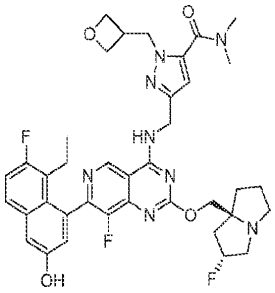
이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(80 mg, 1.0 당량) 및 5-(아미노메틸)-1-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(66.8 mg, 1.8 당량, HCl 염)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 4 Å MS(50 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(143 mg, 5.0 당량)를 적하하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF(1 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(2.5 mg, 3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.30 (s, 1H), 8.57-8.52 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.44-5.23 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 4H), 2.53-1.85 (m, 9H), 0.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.0.

[1451] 실시예 683

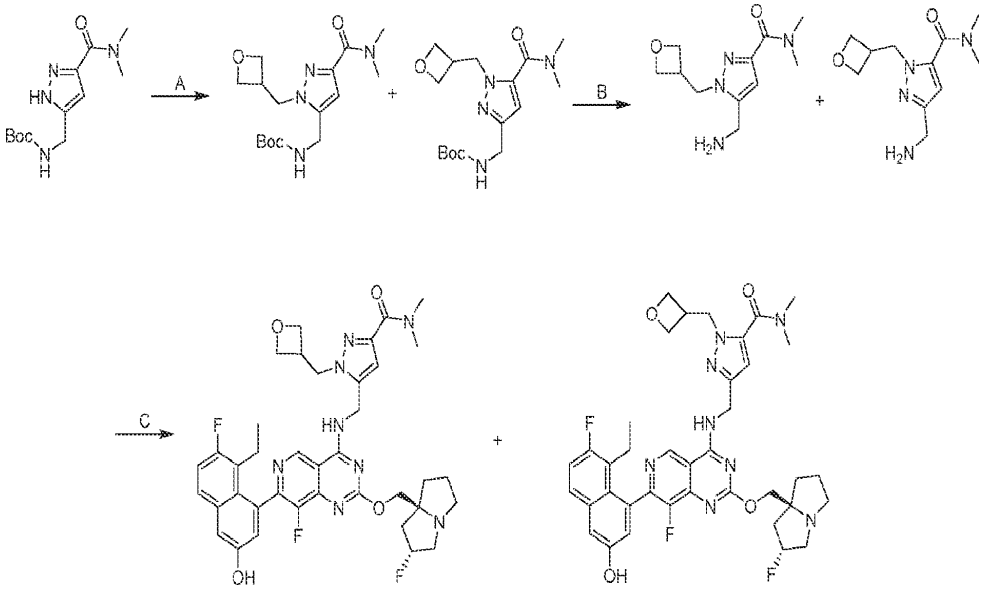
[1452] 

[1453] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1454] 실시예 684A

[1455] 

[1456] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드

[1457] 

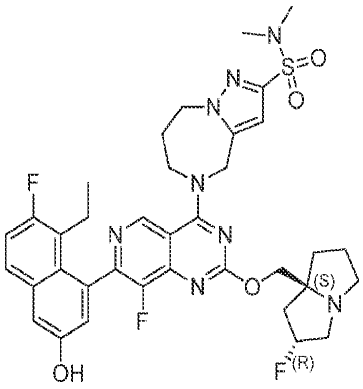
[1458] 단계 A. tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트 및 tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트: ACN(3 mL) 중 tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(250 mg, 1 당량) 및 3-(브로모메틸)옥세탄(281 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(607 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 339.1.

[1459] 단계 B. 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 및 3-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드: DCM(229 μL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-2-(옥세탄-3-일메틸)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(140 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TFA(707 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(140 mg, TFA)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1460] 단계 C. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 및 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드: DMF(0.3 mL) 및 ACN(0.3 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40.0 mg, 1.0 당량) 및 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드(47.6 mg, 2.0 당량, TFA)의 혼합물에 4 Å 분자체(20 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(43.0 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(1.26FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 9% 내지 39%]로 정제한 후 키랄 SFC로 정제하여 실시예 683(3.82 mg, 7% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였고; SFC: > 99% ee, Chiralcel AD-3.50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 등용매 용출: CO_2 중 40% MeOH(0.05% DEA), 3 mL/분, 220 nm, t_R: 0.617분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.21 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 5.44-5.24 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 3H), 3.15-3.11 (m, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.82-0.71 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.115, -138.670, -173.966; LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.4. 실시예 684(3.2 mg, 5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다; SFC: > 99% ee,

Chiralcel OJ-3.50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 등용매 용출: CO_2 중 40% MeOH + ACN(0.05% DEA), 3 mL/분, 254 nm, t_R: 0.481분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.25-9.17 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.55-5.35 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 2H), 4.66-4.43 (m, 6H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 3H), 2.56-2.36 (m, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 4H), 0.82-0.73 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -76.918, -121.100, -174.161; LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.4.

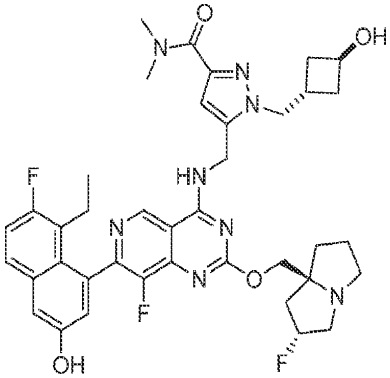
[1461] 실시예 685

[1462] 

[1463] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-설폰아미드

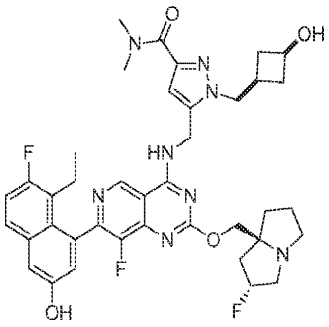
[1464] 단계 A에서 디메틸아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 676에 기재된 3단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 회백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.17 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.41-5.15 (m, 3H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.54-2.40 (m, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.06-1.91 (m, 3H), 0.83-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 737.4.

[1465] 실시예 686

[1466] 

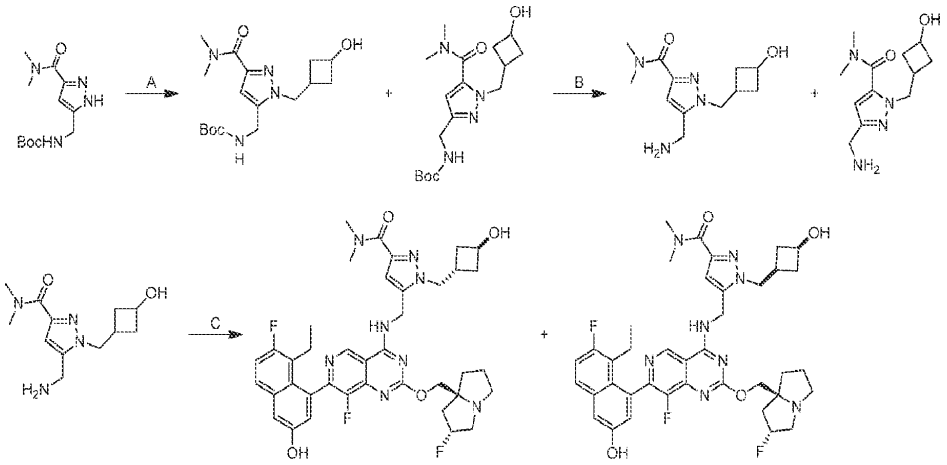
[1467] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-((트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1468] 실시예 687



[1469]

[1470] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-((시스-3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드



[1471]

[1472] 단계 A. tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-2-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]피라졸-3-일]메틸]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]피라졸-3-일]메틸]카르바메이트: DMF(10 mL) 중 tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(1 g, 1.0 당량), (3-하이드록시사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.2 g, 1.2 당량) 및 Cs_2CO_3(2.4 g, 2.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 mL × 5)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[**C18, 0.1% 포름산 조건**]로 정제하여 표제 화합물(340 mg, 혼합물, 23.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.04 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 6.60-6.26 (m, 1H), 5.08-4.79 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 3H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.37-3.04 (m, 6H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z =353.2.

[1473] 단계 B. 5-(아미노메틸)-2-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드 및 5-(아미노메틸)-1-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드: 디옥산(0.5 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-2-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]피라졸-3-일]메틸]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(340 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 HCl/디옥산(4 M, 2.4 mL, 20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(300 mg, 미정제 혼합물, HCl)을 수득하였다. 미정제 혼합물(150 mg)을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm*30 mm, 10 um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O MEOH]; B%: 35% 내지 35%, 4.5분)로 정제하여 5-(아미노메틸)-1-((3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(50 mg, 33.3% 수율) 및 3-(아미노메틸)-1-((3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드(100 mg, 66.7% 수율)를 수득하였다.

[1474] 5-(아미노메틸)-1-((3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 3H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.15-3.11 (m, 7H), 2.67 (qdd, J = 4.2, 8.5, 12.7 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H).

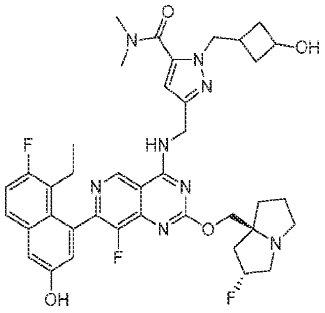
[1475] 3-(아미노메틸)-1-((3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 6.64 (s, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 5H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.25 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 4H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 2H)

[1476] 단계 C. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-((트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 및 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-((시스-3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(1 mL) 중 5-(아미노메틸)-1-((3-히드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드(50.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(111.5 mg, 0.95 당량), K_3PO_4(126 mg, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 조건]로 정제하여 두 표제화합물인 실시예 686(6.8 mg, 4.6% 수율) 및 실시예 687(3.6 mg, 2.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1477] 실시예 686 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22-9.12 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.46-5.24 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.43-4.30 (m, 4H), 4.22-3.99 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 3H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.51-1.86 (m, 12H), 1.86 - 1.60 (m, 1H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d4) δ = -121, -138, -173; LCMS (ESI, M+1): m/z = 745.2.

[1478] 실시예 687 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 - 9.13 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.71 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.41-5.22 (m, 1H), 4.74-4.50 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 4H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 4H), 3.21 (br s, 1H), 3.10 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d4) δ = -121, -138, -173; LCMS (ESI, M+1): m/z = 745.2.

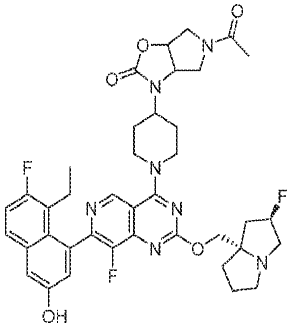
[1479] 실시예 688

[1480] 

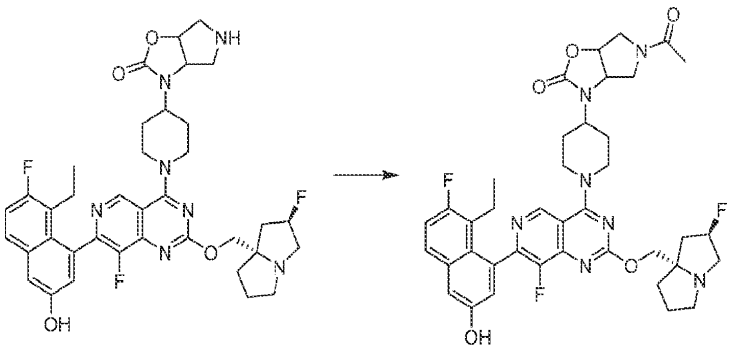
[1481] 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-((3-하이드록시사이클로부틸)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[1482] 실시예 622에 기재된 절차에 따라 5-(아미노메틸)-2-[(3-하이드록시사이클로부틸)메틸]-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 오일로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.17 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 5.39-5.21 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 4H), 4.01 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 6H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.47 (td, J = 7.2, 8.9 Hz, 1H), 2.36-2.08 (m, 8H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.66 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 745.1.

[1483] 실시예 689

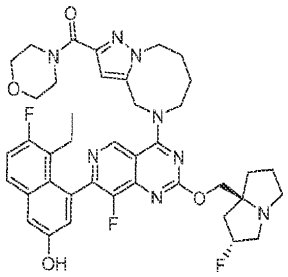
[1484] 

[1485] 5-아세틸-3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)헥사하이드로-2H-피롤로[3,4-d]옥사졸-2-온

[1486] 

[1487] DCM(0.5 mL) 중 3-(1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)헥사하이드로-2H-피롤로[3,4-d]옥사졸-2-온(15.0 mg, 1.0 당량), TEA(6.50 mg, 3.0 당량), 아세틸 클로라이드(2.00 mg, 1.2 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 TLC(MeOH(10%NH_3.H_2O)/DCM 1:5)로 정제하여 표제 화합물(3.4 mg, 20.5% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.00 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42-5.17 (m, 1H), 5.12-4.93 (m, 1H), 4.54-4.24 (m, 3H), 4.04-3.57 (m, 4H), 3.56-3.23 (m, 6H), 3.18-2.98 (m, 2H), 2.59-1.73 (m, 13H), 1.29-1.08 (m, 4H), 0.81-0.63 (m, 3H); 19F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ = -121.09 (br s, 1F), -139.12 (br s, 1F), -173.88 (br s, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 746.4.

[1488] 실시예 690

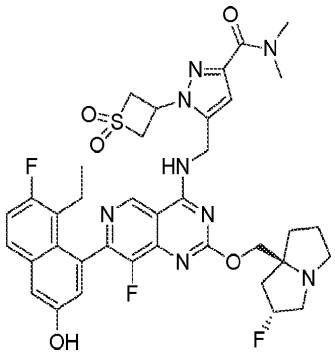


[1489]

[1490] (5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[1,5-a][1,4]디아조신-2-일)(모르폴리노)메타논

[1491] 실시예 671에 기재된 3단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.04 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.42-5.20 (m, 3H), 4.47 (br s, 2H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.15 (br s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.79-3.66 (m, 6H), 3.19 (br d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.36-1.86 (m, 12H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19} F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -122.10 (br s, 1F),-138.16 (s, 1F),-173.58 (s, 1F). LCMS (ESI, M+1): m/z = 757.2

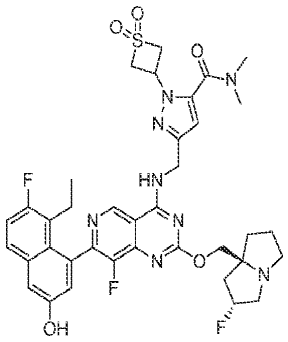
[1492] 실시예 691



[1493]

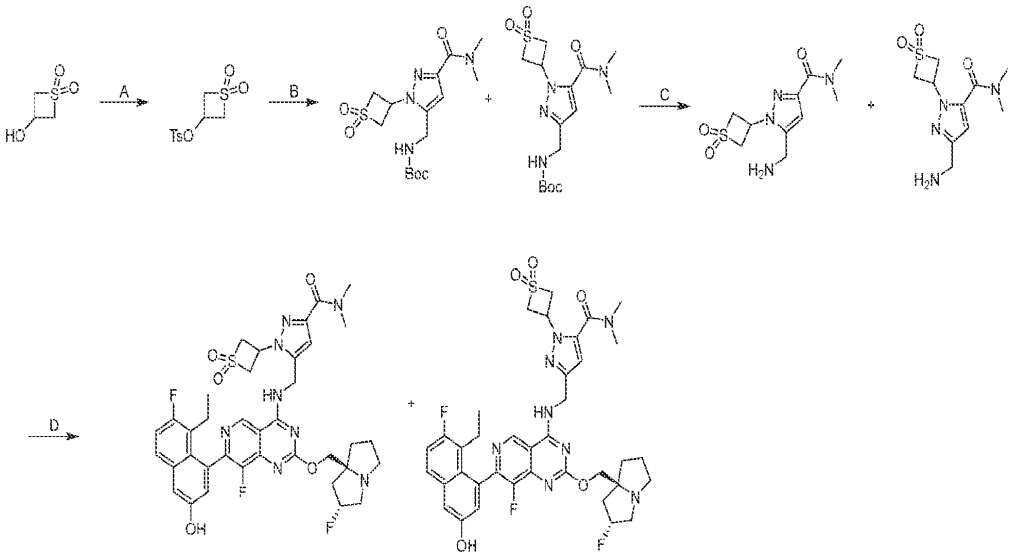
[1494] 1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1495] 실시예 692



[1496]

[1497] 1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드

[1498] 

[1499] 단계 A 1,1-디옥시도티에탄-3-일 4-메틸벤젠설포네이트: THF(10 mL) 중 1,1-디옥소티에탄-3-올(200 mg, 1.64 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(130.99 mg, 3.27 mmol, 60% 순도, 2 당량)를 첨가하고, 생성물을 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, TosCl(936.51 mg, 4.91 mol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(1 mL)로 켄칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 36 mL/분으로 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 (1,1-디옥소티에탄-3-일) 4-메틸벤젠설포네이트(100 mg, 361.89 μmol, 22.10% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1500] LCMS (ESI, M+1): m/z = 277.0

[1501] 단계 B. tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트 및 tert-부틸 ((5-(디메틸카르바모일)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트: DMF(4.00 mL) 중 (1,1-디옥소티에탄-3-일) 4-메틸벤젠설포네이트(61.8 mg, 1 당량), tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(60 mg, 1 당량) 및 Cs_2CO_3(219 mg, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 90 mL(30 mL × 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO2, DCM/MeOH 10:1)로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 373.1

[1502] 단계 C. 5-(아미노메틸)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 및 3-(아미노메틸)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: DCM(1.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-2-(1,1-디옥소티에탄-3-일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(50 mg, 1 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(FA 조건;컬럼: Waters Atlantis T3 150*30mm*5um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 1% 내지 20%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 68% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 273.1

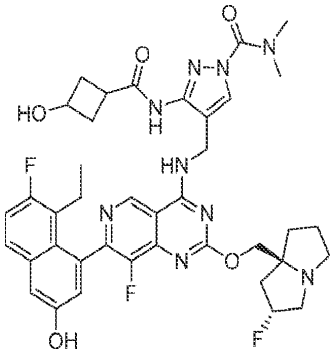
[1503] 단계 D. 1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 및 1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-3-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드: ACN(1.00 mL) 및 DMF(1.00 mL) 중 위치이성질체 3- 및 5-(아미노메틸)-1-(1,1-디옥소티에탄-3-일)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드(18.4 mg, 2 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(20.0 mg, 1 당량), 4 Å 분자체(10 mg) 및 K_3PO_4(71.7 mg, 10 당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물

을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 32% 내지 62%, 8.5분)에 이어서 키랄 SFC(조건: 컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250 mm × 30 mm,10 um);이동상: [0.1% NH_3H_2O ETOH];B%: 40% 내지 40%, 6.5분)로 정제하여 표제 화합물인 실시예 691(11.2 mg, 93% 수율)을 황색 고체로서, 그리고 실시예 692(2.45 mg, 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

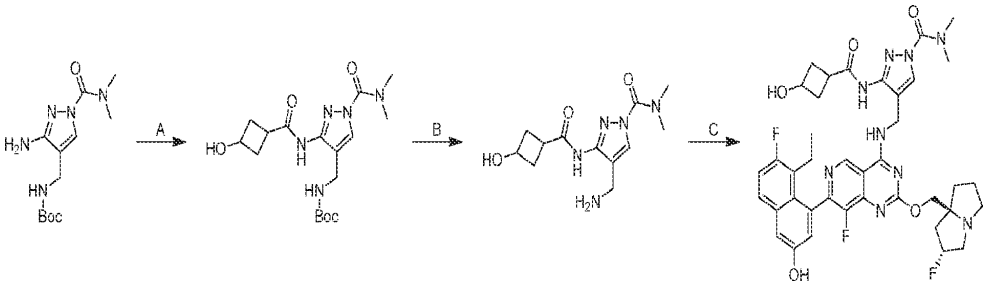
[1504] 실시예 691 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.15 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.44-5.14 (m, 1H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.80 (br s, 3H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.19 (br s, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 0.77 (br t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 765.4

[1505] 실시예 692 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.19 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.67-4.58 (m, 4H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.20 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 765.4

[1506] 실시예 693

[1507] 

[1508] 4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-(3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드

[1509] 

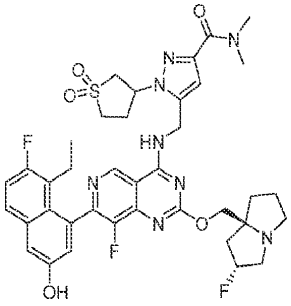
[1510] 단계 A. tert-부틸 ((1-(디메틸카르바모일)-3-(3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트: 디클로로메탄(4 mL) 중 tert-부틸 ((3-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(400 mg, 1.0 당량) 및 3-하이드록시사이클로부탄카르복실산(245 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 DIPEA(547 mg, 3.0 당량) 및 HATU(805 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(53 mg, 10% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 382.0.

[1511] 단계 B. 4-(아미노메틸)-3-(3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: 디클로로메탄(0.5 mL) 중 tert-부틸 ((1-(디메틸카르바모일)-3-(3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-1H-피라

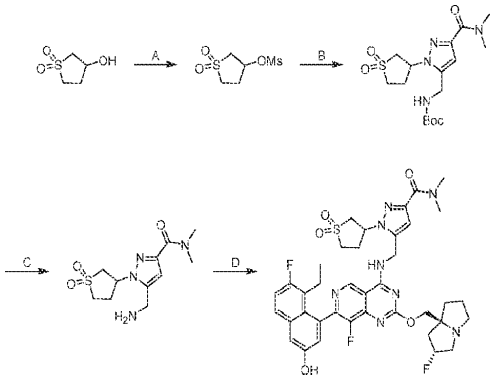
졸-4-일)메틸)카르바메이트(43 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(193 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(45 mg, TFA)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1512] 단계 C. 4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-(3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: 실시예 541에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; SFC: Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(0.05% DEA), 3 mL/분; 220 nm, t_R: 1.593분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 10.12-10.02 (m, 1H), 9.92 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.20 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.17 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.26-3.91 (m, 3H), 3.11 (br s, 6H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.96-1.67 (m, 4H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = -119.689, -139.615, -172.029; LCMS (ESI, M+1): m/z = 774.6.

[1513] 실시예 694

[1514] 

[1515] 1-(1,1-디옥시도테트라하이드로티오펜-3-일)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[1516] 

[1517] 단계 A. (1,1-디옥소티올란-3-일) 메탄설포네이트: DCM(10 mL) 중 1,1-디옥소티올란-3-올(400 mg, 1.0 당량) 및 TEA(445.9 mg, 1.5 당량)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(403.8 mg, 1.2 당량)를 N_2 하에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물로 서서히 켄칭한 다음, DCM(25 Ml × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물(615 mg, 미정제물)을 회백색 고체로서 수득하였다.

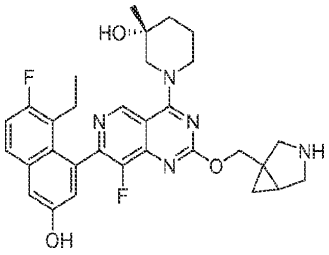
[1518] 단계 B. tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1-(1,1-디옥소티올란-3-일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트: DMF(3 mL) 중 tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(260 mg, 1.0 당량) 및 (1,1-디옥소티올란-3-일)메탄설포네이트(415.2 mg, 2.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(947.2 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, DCM/MeOH 10:1)로 정제하여 표제 화합물

(350 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

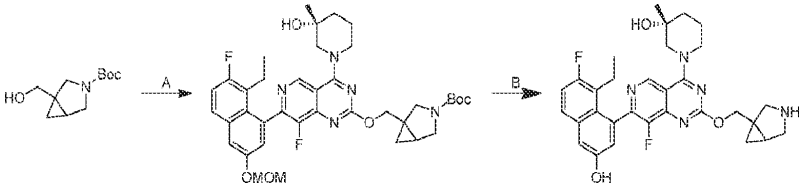
[1519] 단계 C. 5-(아미노메틸)-1-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드: DCM(1.5 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-(디메틸카르바모일)-1-(1,1-디옥소티올란-3-일)피라졸-3-일]메틸]카르바메이트(380 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(770 mg, 6.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% $NH_3 .H_2O$ 조건]로 정제하고, 이를 SFC로 추가로 분리하여 표제 화합물(72 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 2.60-2.75 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.19-3.27 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.48-3.57 (m, 2 H) 3.68 (dd, J = 13.6, 8.44 Hz, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 5.34-5.46 (m, 1 H) 6.61 (s, 1 H).

[1520] 단계 D. 1-(1,1-디옥시도테트라하이드로티오펜-3-일)-5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(12 mg, 당량) 및 5-(아미노메틸)-1-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N,N-디메틸-피라졸-3-카르복사미드(23.2 mg, 4.0 당량)의 용액에 25℃에서 K_3PO_4(21.5 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반한 후, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(7.5 mg, 46.6% 수율)을 백색 고체(0.39 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) 0.71-0.85 (m, 3 H) 1.30 (br s, 1 H) 1.95-2.34 (m, 6 H) 2.36-2.56 (m, 3 H) 2.66-2.81 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.40 (s, 2 H) 3.53-3.80 (m, 6 H) 4.48-4.67 (m, 5 H) 5.03-5.10 (m, 1 H) 5.34-5.54 (m, 1 H) 5.63-5.77 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.29-7.36 (m, 1 H) 7.64-7.72 (m, 1 H) 8.48 (br d, J = 6.8 Hz, 1 H) 9.17-9.23 (m, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 779.4.

[1521] 실시예 695

[1522] 

[1523] (3R)-1-(2-((3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

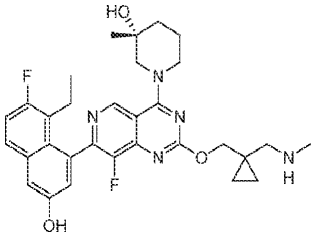
[1524] 

[1525] 단계 A. tert-부틸 1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트: THF(4.00 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(200 mg, 2.2 당량) 및 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(225 mg, 1.0 당량)의 용액에 t-BuOK(1.07 mL, 2.50 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물(20.0 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(30.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, DCM/MeOH 10:1)로 정제하여 표제 화합물(220 mg, 61% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 706.4.

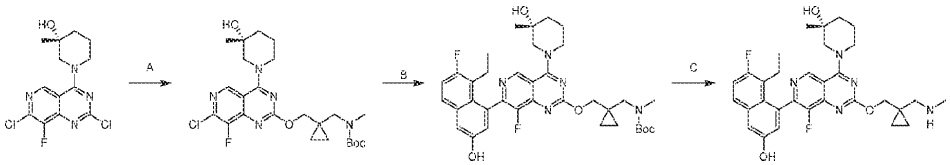
[1526] 단계 B. (3R)-1-(2-((3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌

-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl/MeOH(2.00 mL) 중 tert-부틸 1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN];B%: 16% 내지 46%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(7.13 mg, 18% 수율)을 백색 고체(0.76 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.75 - 4.53 (m, 4H), 4.39-4.26 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.96-1.73 (m, 4H), 1.31 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.83 (q, J = 7.2 Hz, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d4) δ = -121.15 (br d, J = 11.2 Hz, 1F), -135.57 - -143.88 (m, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 562.3.

[1527] 실시예 696

[1528] 

[1529] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-((메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[1530] 

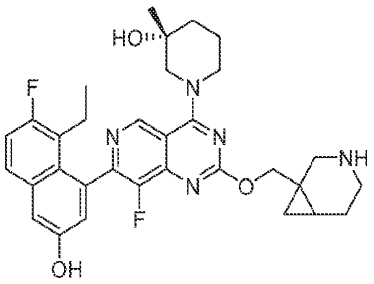
[1531] 단계 A: (R)-tert-부틸 ((1-(((7-클로로-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)(메틸)카르바메이트: DMSO(10 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(2 g, 1.0 당량) 및 tert-부틸 ((1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메틸)(메틸)카르바메이트(1.82 g, 1.4 당량)의 용액에 CsF(4.56 g, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 23% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 510.3.

[1532] 단계 B: (R)-tert-부틸 ((1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)(메틸)카르바메이트: 메톡시사이클로펜탄(1.0 mL) 중 (R)-tert-부틸 ((1-(((7-클로로-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)(메틸)카르바메이트(110 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(88.6 mg, 1.3 당량), CataCXium A Pd G3(15.8 mg, 0.1 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 조건]로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 13% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 664.3.

[1533] 단계 C: (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-((메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(0.5 mL) 중 (R)-tert-부틸((1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)(메틸)카바메이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 2,6-디메틸피리딘(161 mg, 175 μL, 10.0 당량) 및 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(335 mg, 10 당량)를 0℃에서 첨

가하였다. 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(Phenomenex Synergi, C18 150 × 25 mm × 10 μm, A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%)로 정제하여 표제 화합물(19.6 mg, 0.85 포름산 염, 21% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.25 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.57 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.29 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 564.4.

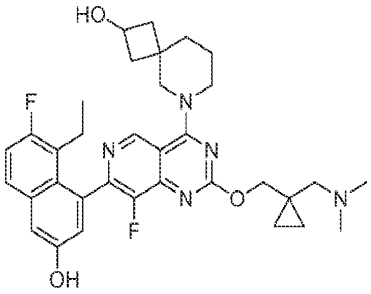
[1534] 실시예 697

[1535] 

[1536] (3R)-1-(2-((3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[1537] 실시예 695에 기재된 2단계 절차에 따라 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0] 헵탄-3-카르복실레이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.66 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 4.55 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.24 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 1.97-1.73 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.29 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.05 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 0.88-0.74 (m, 4H); ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ = -121.17 (s, 1F), -139.53 (s, 1F). LCMS (ESI, M+1): m/z = 576.2.

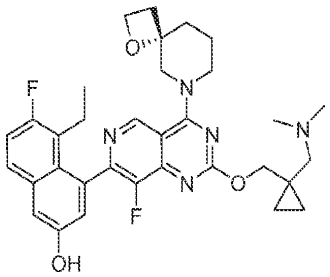
[1538] 실시예 698

[1539] 

[1540] 6-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1541] 실시예 585에 기재된 3단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.24FA)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.63-2.62 (m, 6H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.34-2.14 (m, 3H), 1.87-1.67 (m, 6H), 0.87-0.78 (m, 5H), 0.70 (s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 604.3.

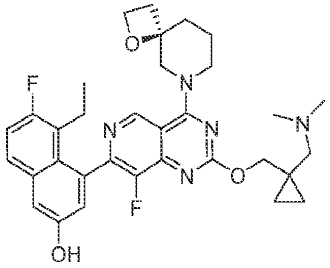
[1542] 실시예 699



[1543]

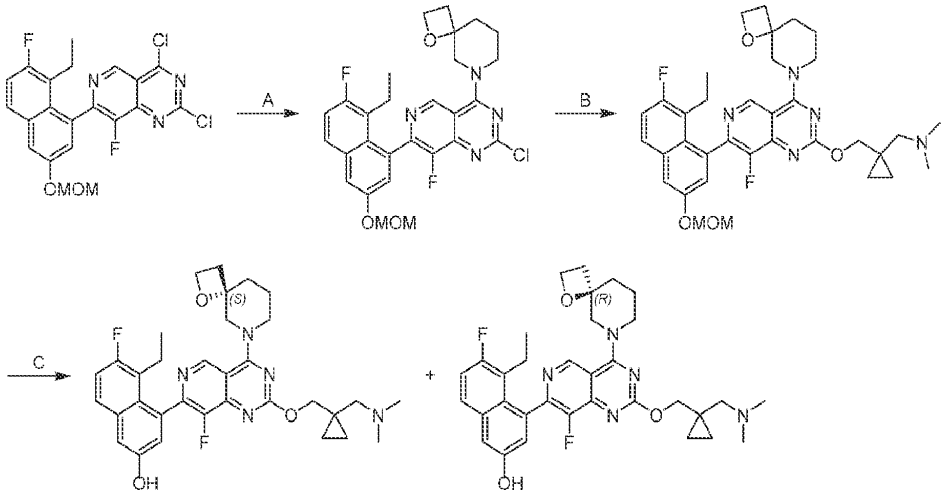
[1544] (S)-4-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[1545] 실시예 700



[1546]

[1547] (R)-4-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올



[1548]

[1549] 단계 A. 6-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난: DCM(5.0 mL) 중 2,4-디클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(717 mg, 5.0 당량)의 용액에 1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난(241 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.36 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 1H), 7.31-7.27 (m,1H), 7.22 (s, 1H), 5.60-5.05 (m, 2H), 4.81-4.51 (m, 3H), 4.49-4.31 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 13.6, 18.4 Hz, 1H), 3.58-3.39 (m, 4H), 2.62-2.43 (m, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 2H), 0.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1550] 단계 B. 1-(1-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민: 8-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난(60.0 mg, 1.0 당량) 및 [1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메탄올(400 mg, 28.0 당량)의 혼합

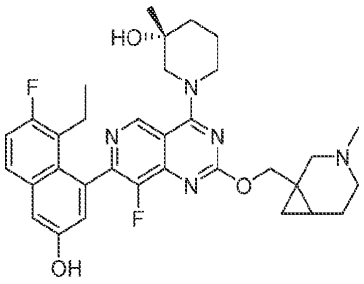
물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(5 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(5 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.40-5.24 (m, 2H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.52-4.37 (m, 3H), 4.25 (br t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.97-3.68(m, 1H), 3.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 2.87-2.67 (m, 2H), 2.64-2.41 (m, 8H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.99-1.75(m, 2H), 0.93-0.79 (m, 5H), 0.68 (br s, 2H).

[1551] 단계 C. (S)-4-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올 및 (R)-4-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DCM(1.0 mL) 중 1-[1-[[7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-4-(1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난-8-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일]옥시메틸]사이클로프로필]-*N*,*N*-디메틸-메탄아민(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(108 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에서 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(5 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 다음의 두 표제 화합물을 수득하였다:

[1552] 백색 고체로서 실시예 699(10.6 mg, 27% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.82-4.35 (m, 7H), 3.90 (s, 1H), 3.57-3.37 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 2H), 2.86-2.67 (m, 6H), 2.60-2.44 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.12-1.71 (m, 3H), 0.92 (s, 2H), 0.87-0.80 (m, 3H), 0.77 (br s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.06 (br s, 1F), -139.88 (br s, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 590.5.

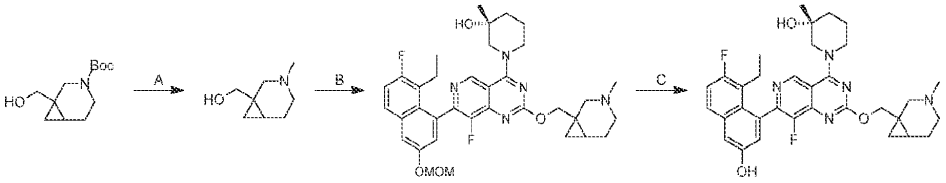
[1553] 백색 고체로서 실시예 700(8.8 mg, 16% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.64-4.40 (m, 5H), 3.83 (dd, *J* = 9.6, 13.6 Hz, 1H), 3.58-3.36 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.63-2.44 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.11-1.89 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.90-0.74 (m, 5H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.05 (br s, 1F), -140.12 (br s, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 590.5.

[1554] 실시예 701



[1555]

[1556] (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



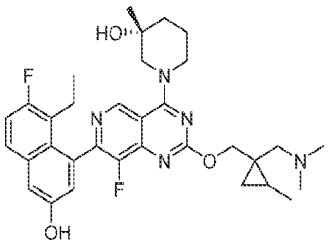
[1557]

[1558] 단계 A: (3-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메탄올: THF(5.00 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 수소화리튬알루미늄(25.1 mg, 1.5 당량)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 **물(25.0** μL), 15% NaOH 용액(25.0 μL) 및 물(75.0 μL)을 첨가하여 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(**10.0** mL)로 희석하고, **무수 황산나트륨** 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(150 mg, 미정제물)을 무색 오일로서 수득하였다; MS (ESI, M+1): m/z = 142.2.

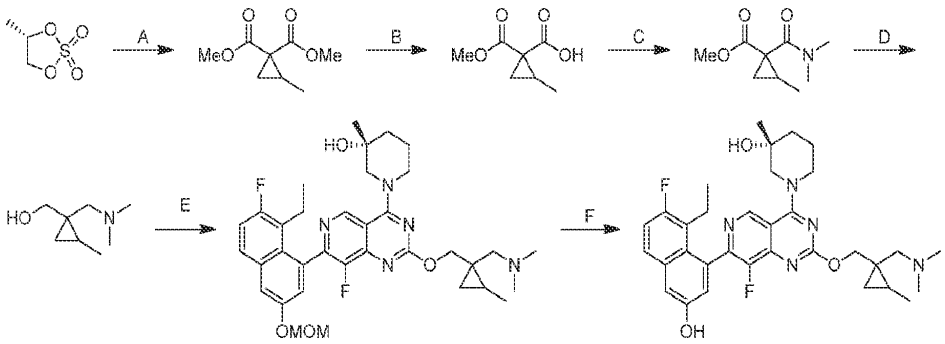
[1559] 단계 B: (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(5.00 mL) 중 (3-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메탄올(150 mg, 2.0 당량)의 용액에 t-BuOK/THF(1 M, 1.33 mL, 2.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 THF(5.00 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(281 mg, 1.0 당량)에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물**(**50.0** mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(**50.0** mL × **2**)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(**50.0** mL)로 세척하고, **무수 황산나트륨** 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, **디클로로메탄/메틸 알코올** 10:1)로 정제하여 표제 화합물(55.0 mg, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[1560] 단계 C: (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl/MeOH(2.50 mL) 중 (3R)-1-[7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-2-[(3-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메톡시]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(55.0 mg, 1.0 당량)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(**FA 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 10분**)로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(13.5 mg, 25% 수율)을 황색 고체(0.74 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.25-9.20 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.48-4.21 (m, 3H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.09 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54 -2.41 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.46-1.23 (m, 4H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.86-0.74 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -121.12 (s, 1F), -139.44 (s, 1F). LCMS (ESI, M+1): m/z = 590.3.

[1561] 실시예 702

[1562] 

[1563] (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[1564] 

[1565] 단계 A. 디메틸 2-메틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: DME(40.0 mL) 중 디메틸 프로판디오에이트(3.70 g, 1.0 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 NaH(2.30 g, 60% 순도, 2.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, DME(40.0 mL) 중 (S)-4-메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥사이드(3.90 g, 1.0 당량)를 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 25℃까지 가온하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 염화암모늄 용액(80.0 mL)을 적가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(40.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 62% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.42 (dd, J = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 4.4, 7.6 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1566] 단계 B. 1-(메톡시카르보닐)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복실산: MeOH(30.0 mL) 중 디메틸 2-메틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트(3.00 g, 1.0 당량)의 용액에 NaOH(1.7 M, 1.20 당량) 및 THF(125 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 에틸 아세테이트/MeOH 1:0 내지 10/1]로 정제하여 표제 화합물(2.50 g, 91% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.59 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1567] 단계 C. 메틸 1-(디메틸카르바모일)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트: DMF(40.0 mL) 중 1-(메톡시카르보닐)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복실산(2.50 g, 1.0 당량)의 용액에 20℃에서 HATU(18.0 g, 3.0 당량) 및 DIPEA(20.4 g, 10 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반한 다음, N-메틸메탄아민(1.80 g, 40% 순도, 1.0 당량)을 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(80.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(40.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 3:1]로 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 34% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.43 (dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 1.33 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

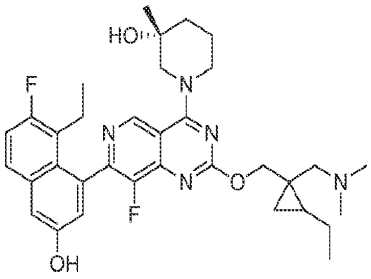
[1568] 단계 D. (1-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸사이클로프로필)메탄올: THF(10.0 mL) 중 메틸 1-(디메틸카르바모일)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$(819 mg, 4.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 **물(0.8 mL)**, 15% NaOH 용액(**0.8 mL**) 및 물(2.4 mL)을 첨가하여 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1% 내지 30%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(240 mg, 31% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1569] 단계 E. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디옥산(2.00 mL) 중 (1-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸사이클로프로필)메탄올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(184 mg, 1.0 당량)의 용액에 -78℃에서 Cs_2CO_3(341 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(15.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 디클로로메탄/메틸 알코올 10:1)로 정제하여 표제 화합

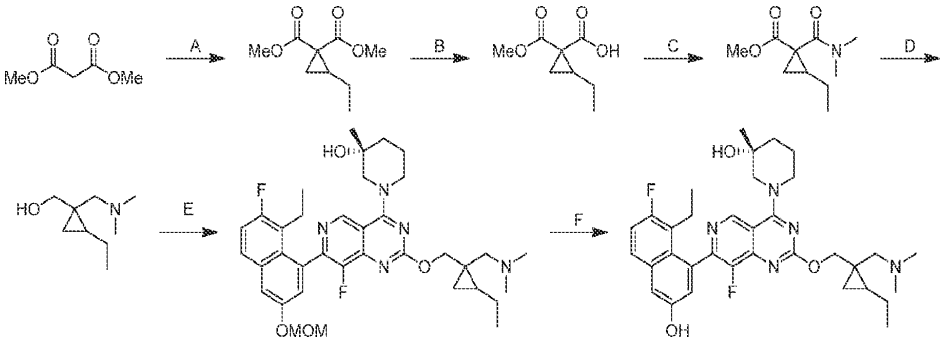
물(6.00 mg, 3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1570] 단계 F. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl/MeOH(0.50 mL) 중 (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(6.00 mg, 1.0 당량)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 10분]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(2.00 mg, 33% 수율)을 백색 고체(0.69 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.31 (br t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.05-2.79 (m, 2H), 2.69 (br s, 6H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.90-0.76 (m, 4H), 0.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.3.

[1571] 실시예 703

[1572] 

[1573] (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-에틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

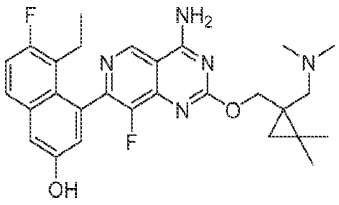
[1574] 

[1575] 단계 A. 디메틸 2-에틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: DMF(20 mL) 중 디메틸 프로판디오에이트(1.00 g, 1.0 당량) 및 1,2-디브로모부탄(2.1 g, 1.3 당량)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 K_2CO_3(3.10 g, 3.0 당량) 및 TBAB(2.40 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물(15 mL)에 붓고, 1분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100 내지 200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1, 10/1)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 85% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.88 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 3H).

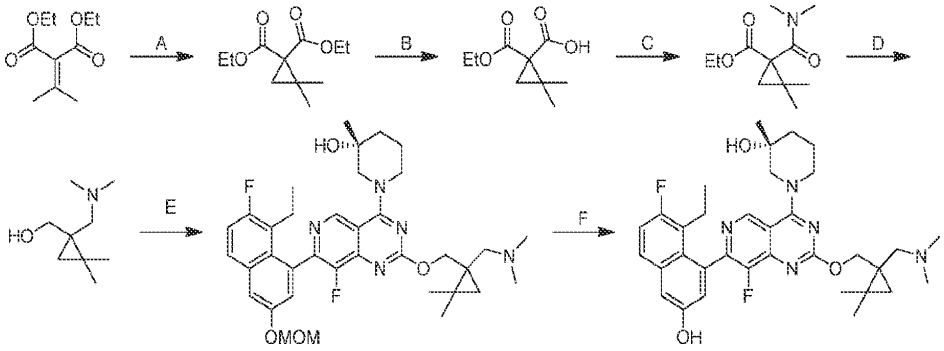
[1576] 단계 B 내지 F (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-에틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 실시예 702에 단계 B 내지 F에서 기재된 5단계 절차에 따라 디메틸 2-에틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.38 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23

(dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.29 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.64 (br s, 6H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.66 (td, J = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 1.44 (td, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.12-1.03 (m, 3H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 4H), 0.59 (br t, J = 5.2 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 606.5.

[1577] 실시예 704

[1578] 

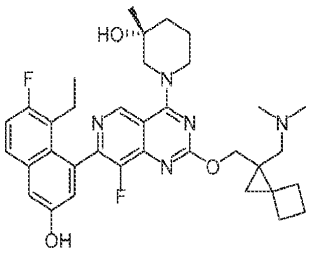
[1579] (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2,2-디메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[1580] 

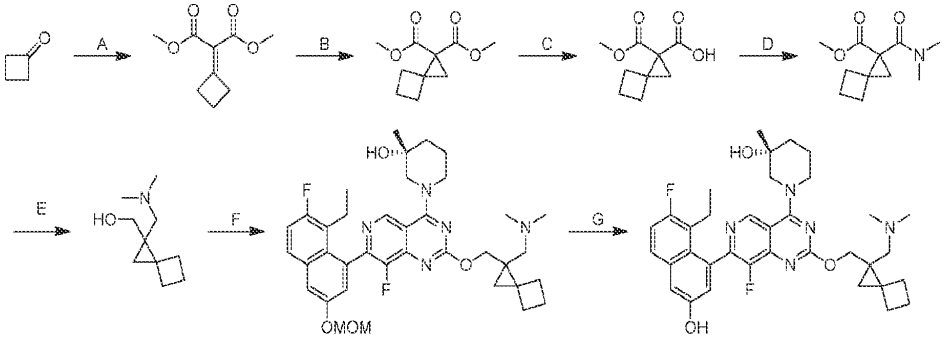
[1581] 단계 A. 디에틸 2,2-디메틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: DMSO(15 mL) 중 트리메틸설폭소늄 요오다이드(4.95 g, 1.5 당량)의 용액에 NaH(899 mg, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 디에틸 2-이소프로필리덴프로판디오에이트(3 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH_4Cl(포화 10 mL)를 첨가하여 켄칭한 다음, 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피[ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50 mL/분으로 0 내지 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액]로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.13 (ttd, J = 3.6, 7.2, 10.8 Hz, 4H), 1.35 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.18 (s, 6H).

[1582] 단계 B 내지 F. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2,2-디메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 실시예 702에 단계 B 내지 F에서 기재된 5단계 절차에 따라 디에틸 2,2-디메틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.48 포름산 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (dd, J = 3.6, 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.31 (br t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.60 (br s, 5H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 3H), 0.93-0.77 (m, 4H), 0.66 (br d, J = 4.8 Hz, 1H); ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.11 (br s, 1F), -139.72 (br s, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 606.4.

[1583] 실시예 705

[1584] 

[1585] (3R)-1-[2-[[2-[(디메틸아미노)메틸]스피로[2.3]헥산-2-일]메톡시]-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시-1-나프틸)-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올

[1586] 

[1587] 단계 A. 디메틸 2-사이클로부틸리덴프로판디오에이트: 톨루엔(100 mL) 중 사이클로부타논(10 g, 1.0 당량) 및 디메틸 프로판디오에이트(18.9 g, 1.0 당량)의 용액에 $TiCl_4$(29.8 g, 1.1 당량) 및 피리딘(22.6 g, 2.0 당량)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(14.3 g, 54% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1588] 단계 B. 디메틸 스피로[2.3]헥산-2,2-디카르복실레이트: NaH(3.3 g, 60% 순도, 1.5 당량)를 N_2 하에 화염 건조된 환저 플라스크에서 무수 DMSO(100 mL)에 현탁시켰다. 트리메틸설폭소늄 요오다이드(17.9 g, 1.5 당량)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 무수 DMSO(20 mL) 중 디메틸 2-사이클로부틸리덴프로판디오에이트(10.0 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(5.2 g, 48% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.64 (s, 2 H) 1.86-1.97 (m, 1 H) 2.02-2.10 (m, 3 H) 2.28-2.40 (m, 2 H) 3.70 (s, 6 H).

[1589] 단계 C. 2-메톡시카르보닐스피로[2.3]헥산-2-카르복실산: EtOH(20 mL) 중 디메틸 스피로[2.3]헥산-2,2-디카르복실레이트(1.2 g, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 NaOH(1.0 M, 6.7 mL, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 가온하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(20 mL)에 붓고, DCM(20 mL × 2)으로 추출하였다. 이어서, HCl(1 M, 5 mL)을 첨가하고, 생성물을 2분 동안 교반하였다. 수성 상을 DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(840 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1590] 단계 D. 메틸 2-(디메틸카르바모일)스피로[2.3]헥산-2-카르복실레이트: DCM(10 mL) 중 2-메톡시카보닐스피로[2.3]헥산-2-카르복실산(840 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(744 mg, 2.0 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 HATU(3.5 g, 2.0 당량) 및 DIPEA(3.0 g, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:4)로 정제하여 표제 화합물(765 mg, 79% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.54-1.63 (m, 2 H) 1.89-2.01 (m, 2 H) 2.07-2.18 (m, 1 H) 2.21-2.31 (m, 2 H) 2.41-2.52 (m, 1 H) 2.99 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H).

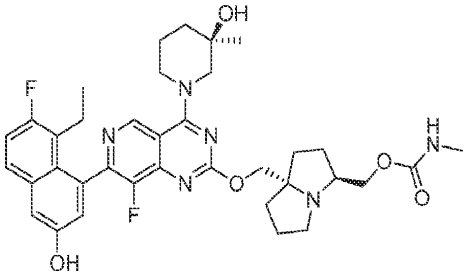
[1591] 단계 E. [2-[(디메틸아미노)메틸]스피로[2.3]헥산-2-일]메탄올: THF(10 mL) 중 메틸 2-(디메틸카르바모일)스피

로[2.3]헥산-2-카르복실레이트(765 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$(687 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 0℃에서 Na_2SO_4(포화, 2 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(552 mg, 미정제물)을 무색 액체로서 수득하였다.

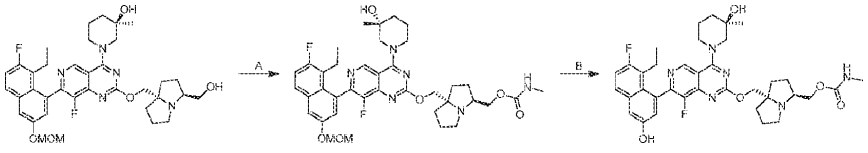
[1592] 단계 F. (3R)-1-[2-[[2-[(디메틸아미노)메틸]스피로[2.3]헥산-2-일]메톡시]-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올: THF(1.5 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.0 당량) 및 [2-[(디메틸아미노)메틸]스피로[2.3]헥산-2-일]메탄올(64.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaHMDS(1 M, 567 μL,1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(81 mg, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1593] 단계 G. (3R)-1-[2-[[2-[(디메틸아미노)메틸]스피로[2.3]헥산-2-일]메톡시]-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시-1-나프틸)-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올: 디옥산(1 mL) 중 (3R)-1-[2-[[2-[(디메틸아미노)메틸]스피로[2.3]헥산-2-일]메톡시]-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(28 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 0.5 mL, 47.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(2.7 mg, 9.3% 수율)을 황색 고체(0.72 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 0.83 (br dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 3 H), 0.95 (br d, J = 3.6 Hz, 1 H), 1.07 (br d, J = 4.8 Hz, 1 H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.31 (br d, J = 8.4 Hz, 3 H), 1.74-1.94 (m, 3 H), 1.98-2.13 (m, 3 H), 2.13-2.33 (m, 4 H), 2.37-2.60 (m, 4 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 3.53-3.70 (m, 3 H), 4.19 (br dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1 H), 4.28-4.39 (m, 1 H), 4.60 (dt, J = 7.69, 3.78 Hz, 3 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.28 (br t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.33 (br d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.70 (br dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 8.47-8.62 (m, 1 H), 9.21-9.32 (m, 1 H); LCMS (ESI, M+1): m/z =618.4.

[1594] 실시예 706

[1595] 

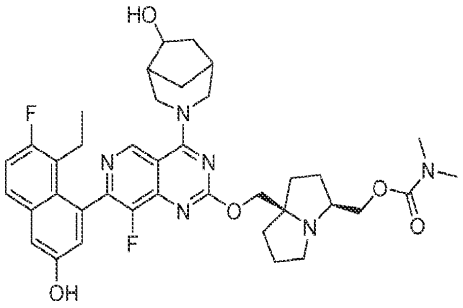
[1596] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 메틸카르바메이트

[1597] 

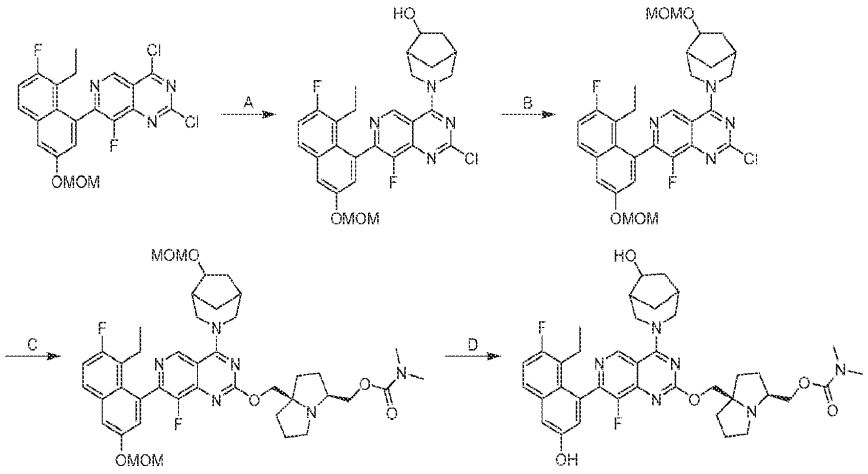
[1598] 단계 A. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 메틸카르바메이트: 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(36.1 mg, 60%, 2.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 N-메틸카바모일 클로라이드(84.5 mg, 2.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄:메탄올 5:1)로 정제하여 표제 화합물(40.0 g, 11% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 721.3.

[1599] 단계 B. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 메틸카르바메이트: 아세토니트릴(0.5 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 메틸카르바메이트(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4 M, 36 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 아세토니트릴(3 mL)로 희석하고, 혼합물의 pH를 DIEA를 사용하여 약 7로 조정하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm;A: 물(NH_4HCO_3);B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 43% 내지 73%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(6.61 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; SFC: Chiralcel OJ-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm, CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(0.05% DEA), 유속: 3 mL/분, 검출기: 220 nm, t_{R1} = 1.410분; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 4.48-4.16 (m, 4H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.48-3.28 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.48-1.24 (m, 13H), 0.85 (td, J = 7.2, 10.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =677.5.

[1600] 실시예 707

[1601] 

[1602] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1603] 

[1604] 단계 A. 3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(40 mL) 중 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(1.27 g, 1.5 당량) 및 2,4-디클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘(3.00 g, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(2.58 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, DCM(2.0 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(1.90 g, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z=541.2.

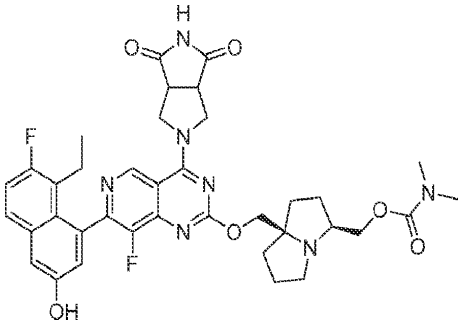
[1605] 단계 B. 2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-(메톡시메톡시)-3-아

자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘: DCM(10 mL) 중 3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(700 mg, 1 당량)의 용액에 DIPEA(1.00 g, 6.0 당량) 및 브로모(메톡시)메탄(912 mg, 5.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물(5.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5.0 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =585.3.

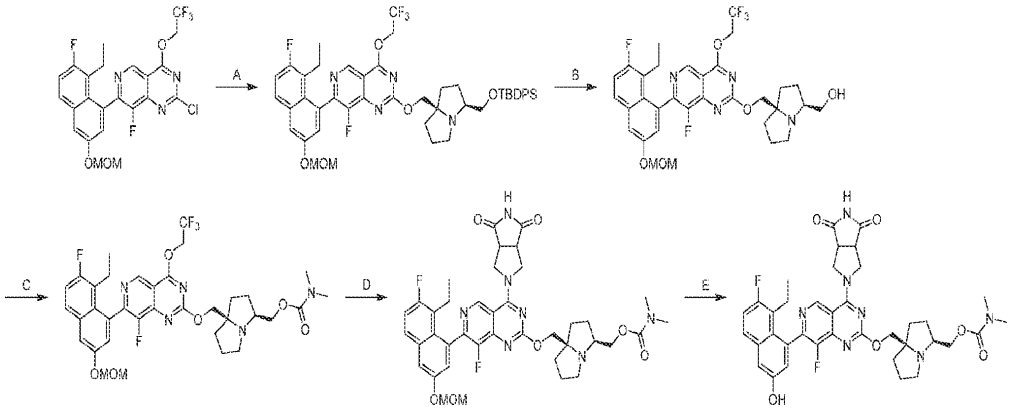
[1606] 단계 C. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-(메톡시메톡시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: THF(4 mL) 중 2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-(메톡시메톡시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 t-BuONa(98.6 mg, 3.0 당량) 및 ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(91.1 mg, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물(5.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5.0 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1%FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(90.0 mg, 30% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =791.5.

[1607] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: ACN(0.4 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-(메톡시메톡시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(90.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 0.8 mL, 28 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 $NaHCO_3$(2.0 mL)에 붓고, 여과하였다. 여과액을 물(5.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5.0 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5.0 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: YMC Triart C18 150 × 25 mm × 5 um; A: 물[(FA)];B ACN, B%: 10분에 걸쳐 19% 내지 49%)로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 35% 수율)을 황색 고체(0.47 포름산 염)로서 수득하였다; SFC: Chiralpak AD-3 50 × 4.6 mm I.D, 3 μm, CO_2 중 5% 내지 40% ACN(0.05% DEA) 유속: 3 mL/분, 검출기: 220 nm, t_{R1} = 0.745, t_{R2} = 0.998, t_{R3} = 1.165, t_{R4} = 1.727; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.10 (m, 3H), 3.85 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.05 (br s, 6H), 2.59 - 2.36 (m, 3H), 2.15 - 1.34 (m, 14H), 0.84 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =703.2.

[1608] 실시예 708

[1609] 

[1610] ((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-디옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1611] 

[1612] 단계 A. 2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 디옥산(10 mL) 중 2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(10.0 g, 1.0 당량), ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(8.77 g, 1.1 당량)의 혼합물에 Na_2CO_3(6.19 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1 내지 2:1]로 정제하여 표제 화합물(7.50 g, 37% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 887.5.

[1613] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: THF(35 mL) 중 2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(6.50 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HF·Py(2.09 g, 70% 순도, 10 당량) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(100 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.80 g, 78% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 649.4.

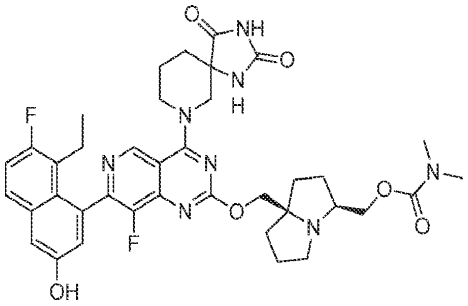
[1614] 단계 C. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: ACN(26 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(2.60 g, 1.0 당량) 및 DIPEA(3.11 g, 6.0 당량)의 용액에 0℃에서 4-페닐 카르보노클로리데이트(3.23 g, 4.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 N-메틸메탄아민(1 M, 4.0 mL, 1.0 당량)을 첨가하고, 생성물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1 내지 1:1] 및 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 25% 내지 55%]로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 22% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 5.34-5.24 (m, 2H), 5.11-4.83 (m, 2H), 4.45-4.27 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.89 (br s, 6H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.68-1.36 (m, 3H), 0.83 (q, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 720.4.

[1615] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-디옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DMF(0.1 mL) 중 (((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-

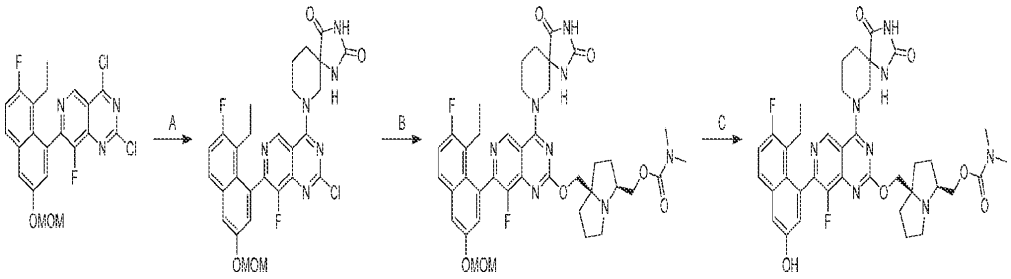
1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(80.0 mg, 1.0 당량), 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온(31.2 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)의 혼합물에 DIPEA(43.1 mg, 3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 59% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 760.4.

[1616] 단계 E. ((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-디옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: ACN(0.5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-디옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·디옥산(4 M, 0.5 mL, 30 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, pH를 포화 $NaHCO_3$으로 8로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건] 및 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 15% 내지 45%] 및 [컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 40% 내지 70%]로 정제하여 표제 화합물(5.37 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.94 (br t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75-3.57 (m, 3H), 3.56-3.44 (m, 3H), 2.93-2.77 (m, 7H), 2.71-2.51 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.90-1.49 (m, 6H), 1.38-1.17 (m, 1H), 0.86-0.71 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 716.4.

[1617] 실시예 709

[1618] 

[1619] ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-디옥소-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1620] 

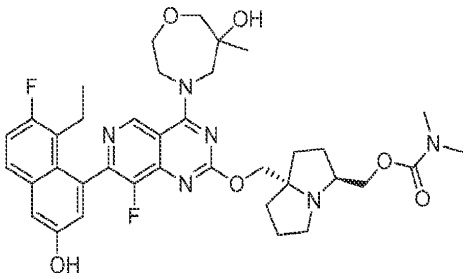
[1621] 단계 A. 7-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(10 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(600 mg, 1.0 당량) 및 DIPEA(517 mg, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(203 mg, 0.9 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름

산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 583.0.

[1622] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-디옥소-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: THF(2 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(57.4 mg, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(2 M, 0.24 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 7-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(92.0 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(36.0 mg, 29% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 789.4.

[1623] 단계 C. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-디옥소-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: ACN(0.5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-디옥소-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 1 mL, 105 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, pH를 포화 $NaHCO_3$으로 8로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 36% 내지 66%]로 정제하여 표제 화합물(10.9 mg, 38 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.15-9.05 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.52-4.20 (m, 3H), 4.11 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.91 (br d, J = 12.8 Hz, 7H), 2.55-2.34 (m, 1H), 2.30-2.02 (m, 6H), 1.99-1.68 (m, 7H), 0.80 (q, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 745.4.

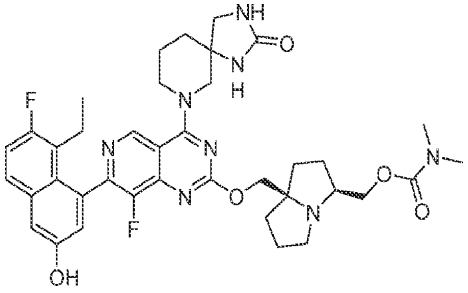
[1624] 실시예 710

[1625] 

[1626] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(6-하이드록시-6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1627] 실시예 709에 기재된 3단계 절차에 따라 중간체 3A를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.54 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.24 (br t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.13-7.00 (m, 1H), 4.64-4.41 (m, 2H), 4.34-4.14 (m, 3H), 4.10-3.83 (m, 5H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.10-2.77 (m, 9H), 2.57-2.40 (m, 1H), 2.21 (br dd, J = 5.2, 11.2 Hz, 2H), 2.08-1.61 (m, 7H), 1.28 (br s, 3H), 0.81 (q, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 707.2.

[1628] 실시예 711

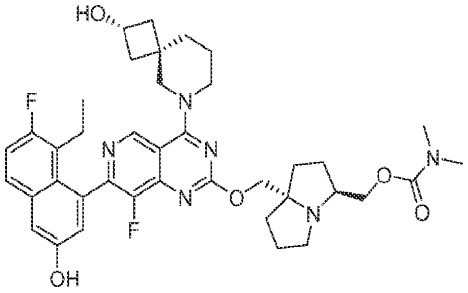


[1629]

[1630] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-옥소-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1631] 단계 A에서 4 Å MS(200 mg)를 첨가하고 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 것을 제외하고는, 실시예 709에 기재된 3단계 절차에 따라 중간체 3을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.65 포름산염)로서 생성하였다. 컬럼: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 이동상: CO_2 중 [60% MeOH + ACN(0.05% DEA)], 유속: 3 mL/분; 검출기: 220 nm, tR: 0.965분; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 9.22-9.05 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 4.62-4.43 (m, 2H), 4.39-4.12 (m, 4H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 6H), 2.54-2.31 (m, 2H), 2.25-1.83 (m, 14H), 0.89-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.5.

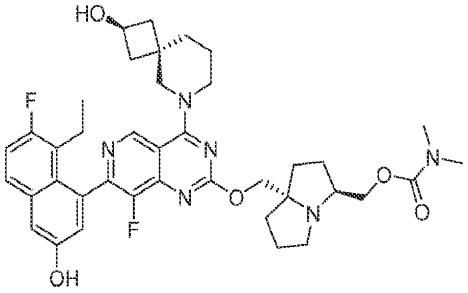
[1632] 실시예 712



[1633]

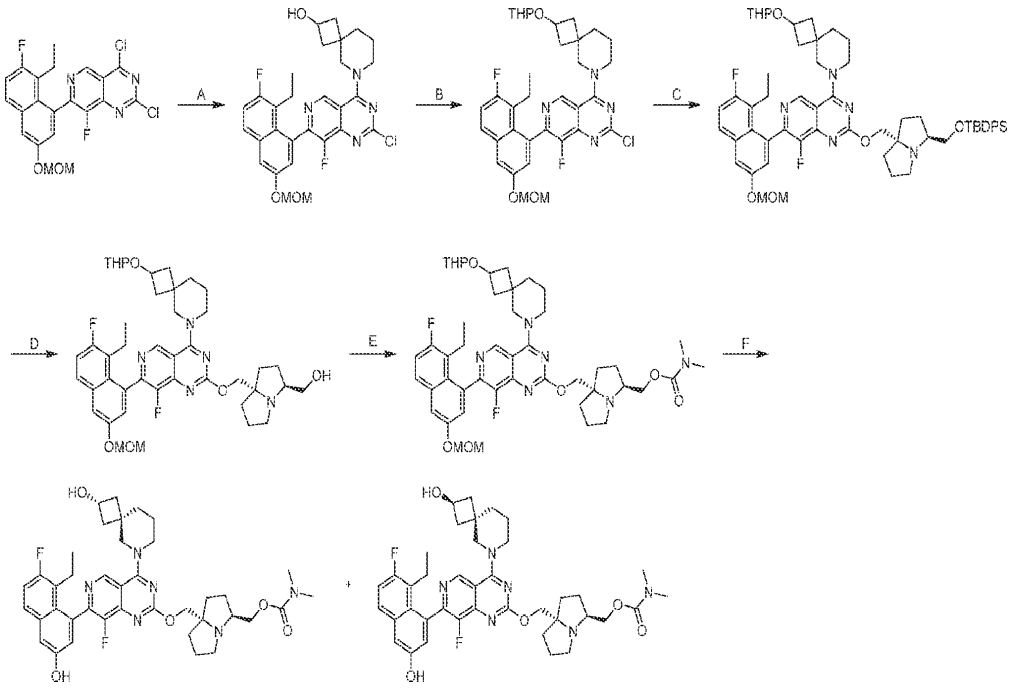
[1634] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((2R,4r)-2-하이드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1635] 실시예 713



[1636]

[1637] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((2S,4s)-2-하이드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1638] 

[1639] 단계 A. 6-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: DCM(22 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(2.20 g, 1.0 당량) 및 DIPEA(1.89 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 6-아자스피로[3.5]노난-2-올(1.03 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(2.0 g, 73% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 555.2.

[1640] 단계 B. 2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(10 mL) 중 6-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올(1.0 g, 1.0 당량), TsOH(15.5 mg, 0.05 당량)의 용액에 0℃에서 DHP(455 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2HCO_3 수용액(20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 86% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 639.4.

[1641] 단계 C. 2-(((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(4 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(769 mg, 3.0 당량), 4 Å 분자체(80 mg)의 혼합물에 0℃에서 t-BuONa(2 M, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(400 mg, 1.0 당량)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 1012.6.

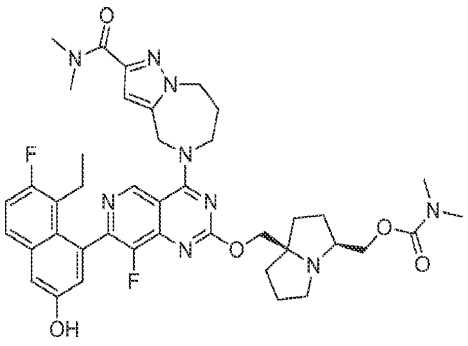
[1642] 단계 D. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(1 mL) 중 2-(((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(150 mg, 1.0 당량)의 용액에

CsF(225 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, DMF(1 mL)로 세척하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 74% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 774.5.

[1643] 단계 E. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: THF(1 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(10.3 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸카르밤산 클로라이드(34.7 mg, 2.5 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 845.5.

[1644] 단계 F. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((2R,4r)-2-하이드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트 및 (3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((2S,4s)-2-하이드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: MeOH(0.5 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TsOH(204 mg, 20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, MeOH(1 mL)로 세척하고, 여과액을 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 8분에 걸쳐 48% 내지 78%]로 정제하고, 동결건조시켜 2개의 피크를 얻었다. 백색 고체로서 실시예 712(5.80 mg, 13% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.13-8.95 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 4.45-4.19 (m, 3H), 4.18-4.01 (m, 3H), 4.00-3.85 (m, 3H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.92 (br d, *J* = 17.2 Hz, 6H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 6H), 1.74-1.63 (m, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.4. 백색 고체로서 실시예 713(5.80 mg, 13% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.05 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.36-4.18 (m, 3H), 4.15-3.89 (m, 6H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.92 (br d, *J* = 18.4 Hz, 6H), 2.84 (br dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.29-2.14 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 6H), 1.77-1.63 (m, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.4.

[1645] 실시예 714

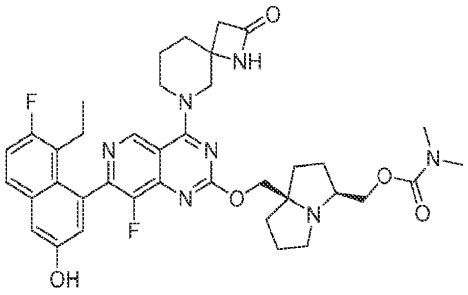
[1646] 

[1647] ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(디메틸카르바모일)-7,8-디하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-5(6H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1648] 실시예 709에 기재된 3단계 절차에 따라 중간체 3을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고

체(0.16 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.17 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.41-5.16 (m, 2H), 4.55 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (br dd, J = 3.0, 6.4 Hz, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.00-2.81 (m, 7H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 3H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 784.5.

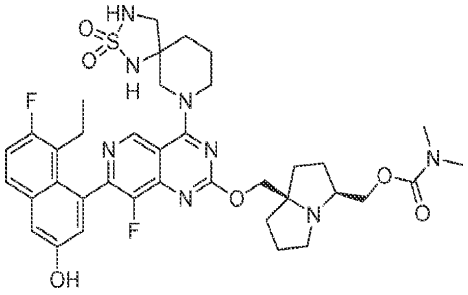
[1649] 실시예 715

[1650] 

[1651] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-옥소-1,6-디아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1652] 단계 C에서 TFA-DCM(1:1)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 709에 기재된 3단계 절차에 따라 중간체 3을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물(0.25 포름산 염)을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.12-9.04 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 4.44-4.31 (m, 4H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.19 (br d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.99-2.84 (m, 8H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 6H), 1.95-1.71 (m, 6H), 0.79 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 716.5.

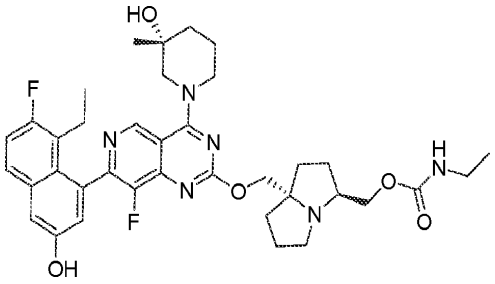
[1653] 실시예 716

[1654] 

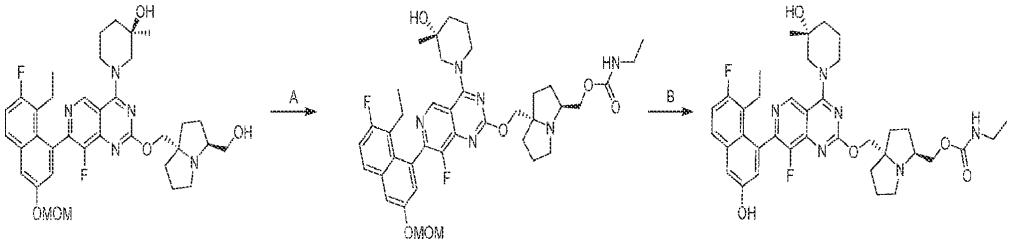
[1655] ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,2-디옥시도-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1656] 단계 B의 경우 THF 중 NaH(3 당량) 및 25℃에서 12시간 동안 교반한 것을 제외하고는, 실시예 709에 기재된 3단계 절차에 따라 중간체 3을 사용하여 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.81-3.62 (s, 1H), 3.38-3.33 (s, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.10-3.01 (s, 2H), 2.92-2.81 (m, 6H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 5H), 1.94-1.69 (m, 7H), 1.67-1.63 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 767.2.

[1657] 실시예 717

[1658] 

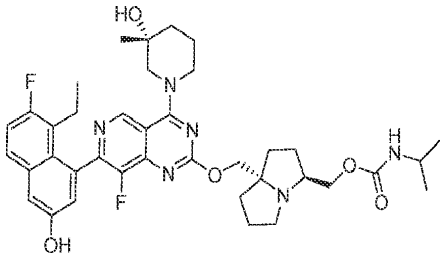
[1659] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 에틸카르바메이트

[1660] 

[1661] 단계 A. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 에틸카르바메이트: MeCN(2 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량) 및 이소시아네이토에탄(53.5 mg, 5.0 당량)의 용액에 DABCO(5.07 mg, 0.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeCN(1 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(90.0 mg, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 735.5.

[1662] 단계 B. ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 에틸카르바메이트: MeOH(0.25 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 에틸카르바메이트(90.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4 M, 4.50 mL, 147 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 포화 $NaHCO_3$ 수용액(3 mL)으로 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 9분에 걸쳐 45% 내지 75%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(22.9 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 3H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.56-2.38 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.29 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 691.5.

[1663] 실시예 718

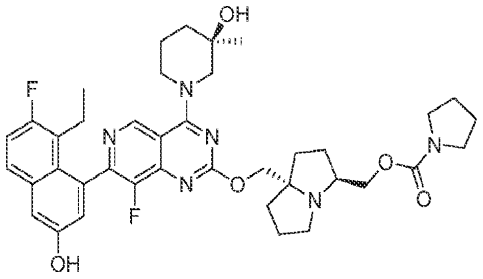


[1664]

[1665] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 이소프로필카르바메이트

[1666] 실시예 717에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 18로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36-4.20 (m, 3H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.29 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.81 (q, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 705.5.

[1667] 실시예 719

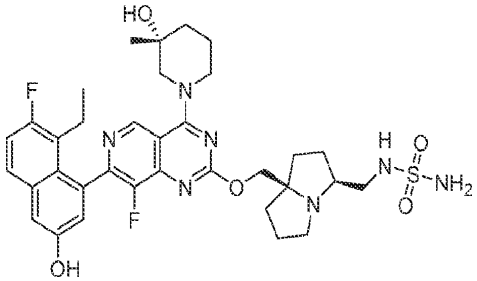


[1668]

[1669] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 피롤리딘-1-카르복실레이트

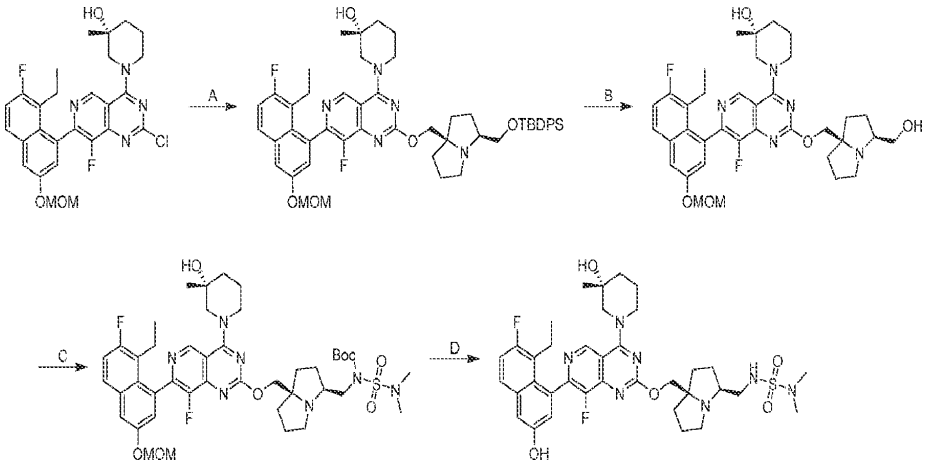
[1670] 실시예 706에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 18로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; SFC: Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(0.05% DEA), 유속: 3 mL/분, 검출기: 220 nm, t_{R1} = 1.461분; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.20-9.00 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 1H), 4.56-4.32 (m, 3H), 4.20 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.44-3.24 (m, 6H), 3.24-3.08 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.64-2.40 (m, 1H), 2.28-1.96 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.80-1.54 (m, 8H), 1.36-1.28 (m, 3H), 0.83 (td, J = 7.4, 14.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =717.5.

[1671] 실시예 720



[1672]

[1673] N,N-디메틸-(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸)아미노설폰아미드

[1674] 

[1675] 단계 A. (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(10 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(851.8 mg, 1.1 당량), 4 Å MS(100 mg) 및 t-BuONa(545 mg, 3.0 당량)의 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.00 g, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O(30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C8, 0.1% 포름산 조건]로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 진공 하에 농축하여 아세토니트릴을 제거하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(1.2 g, 69% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 4H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 6H), 7.31 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.50 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 3H), 3.72-3.52 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 1.95-1.59 (m, 10H), 1.28-1.24 (m, 4H), 1.04 (d, J = 1.2 Hz, 9H), 0.81 (td, J = 7.2, 11.3 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 902.4.

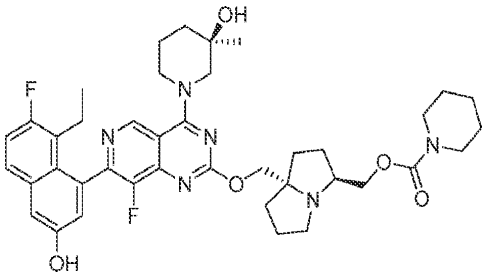
[1676] 단계 B. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(11 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.10 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(2.80 g 15.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 수집하였다. 미정제 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피[C8, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(690 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.13 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 5.32-5.27 (m, 2H), 4.77-4.46 (m, 4H), 4.41 (br t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.56-3.41 (m, 4H), 3.33 (dt, J = 4.8, 10.1 Hz, 1H), 3.21 (qd, J = 5.6, 11.4 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 2.8, 6.8, 13.2 Hz, 2H), 2.25-2.07 (m, 7H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.85 (dt, J = 4.8, 7.3 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 664.4.

[1677] 단계 C. tert-부틸 (N,N-디메틸설파모일)(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸)카르바메이트: THF(1.5 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌

-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 tert-부틸 (N,N-디메틸설파모일)카르바메이트(33.8 mg, 2.0 당량), PPh_3(39.5 mg, 2.0 당량) 및 DIAD(30.5 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(20 mg, 27.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.35 (br t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.19-3.98 (m, 3H), 3.67-3.49 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.81 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 3H), 1.75-1.52 (m, 7H), 1.45 (d, J = 3.2 Hz, 9H), 1.20-1.15 (m, 4H), 0.75 (q, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 870.4.

[1678] 단계 D. N,N-디메틸-(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸)아미노설폰아미드: DCM(0.3 mL) 중 TFA(0.45 mL)의 용액에 0℃에서 DCM(0.3 mL) 중 tert-부틸(N,N-디메틸설파모일)(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸)카르바메이트(15.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 2 N NaOH 수용액으로 pH = 8로 조정하고, 생성물을 DCM(3 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% TFA 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(10 mg, 78% 수율, TFA 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.4, 11.4 Hz, 1H), 4.64-4.49 (m, 3H), 4.32 (br t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.75 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 6H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 3H), 0.82 (dt, J = 4.0, 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ = -77, -121, -139; LCMS (ESI, M+1): m/z = 726.4.

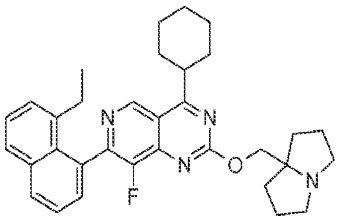
[1679] 실시예 721

[1680] 

[1681] ((3S,7aS)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 피페리딘-1-카르복실레이트

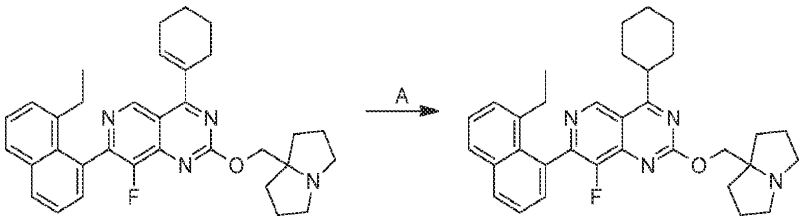
[1682] 실시예 706에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 18로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; SFC: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, CO_2 중 40% MeOH + ACN(0.05% DEA) 유속: 3 mL/분, 검출기: 220 nm, t_{R1} = 1.409분; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.25-9.03 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 7.08-6.80 (m, 1H), 4.64-4.28 (m, 3H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 2H), 3.56-3.24 (m, 7H), 3.20-2.92 (m, 2H), 2.88-2.64 (m, 1H), 2.64-2.40 (m, 1H), 2.32-1.96 (m, 5H), 1.94-1.64 (m, 9H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.36-1.16 (m, 5H), 0.88-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =731.5

[1683] 실시예 722



[1684]

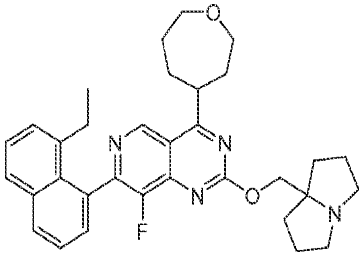
[1685] 4-사이클로헥실-7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘



[1686]

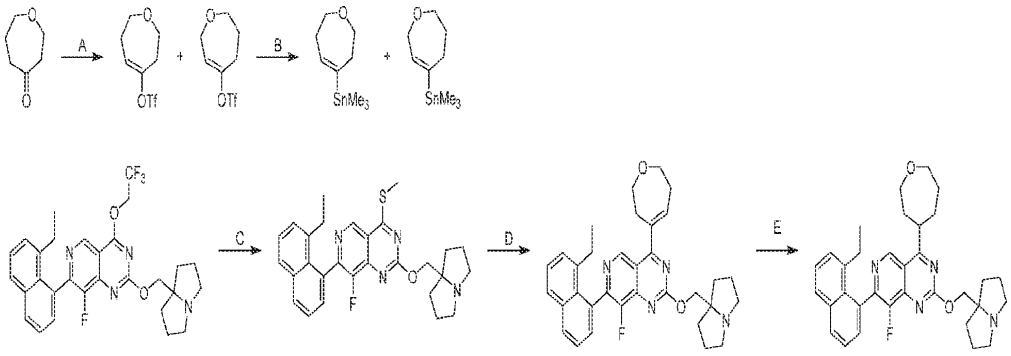
[1687] EtOAc(2 mL) 중 4-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(실시예 524에 기재된 절차와 동일한 절차를 통해 합성됨)(10 mg, 1.0 당량)을 H_2 분위기 하에 **Pd/C(20 mg)**를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 분위기(15 Psi) 하에 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 24% 내지 54%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 49% 수율, 99.6% 순도)을 황색 고체(0.26 포름산염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d $_4$) δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.02-1.78 (m, 12H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 525.3.

[1688] 실시예 723



[1689]

[1690] rac-(R)-7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(옥세판-4-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘



[1691]

[1692] 단계 A. 2,3,4,7-테트라하이드로옥세핀-5-일 트리플루오로메탄설포네이트: THF(3 mL) 중 옥세판-4-온 (200 mg, 1.0 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 LDA(2 M, 1 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(1 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)메탄설폰아미드(626 mg, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(30 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(10 mL × 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 혼합물)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.46-7.38 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.76 (br s, 1H), 5.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.37 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 1.99 (td, J = 5.9, 11.8 Hz, 1H)

[1693] 단계 B. 트리메틸(2,3,6,7-테트라하이드로옥세핀-4-일)스탄난: THF(2 mL) 중 2,3,6,7-테트라하이드로옥세핀-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(100 mg, 1.0 당량) 및 트리메틸(트리메틸스타닐)스탄난(146 mg, 1.1 당량)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(46.9 mg, 0.1 당량) 및 LiCl(51.6 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, KF 수용액(50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 47% 수율, 혼합물)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.38-7.30 (m, 13H), 6.05-5.85 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.83 (td, J = 5.6, 11.4 Hz, 2H), 0.14-0.09 (m, 8H)

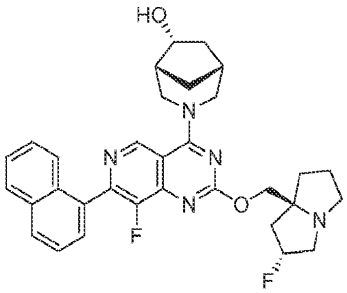
[1694] 단계 C. 7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(메틸티오)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: DCM(20 mL) 중 7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 NaSMe(233 mg, 1.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(650 mg, 72% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.23 - 9.16 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.67 (td, J = 6.8, 10.2 Hz, 3H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.09 (br dd, J = 6.2, 12.5 Hz, 3H), 1.90 (quin, J = 6.5 Hz, 5H), 1.70 (td, J = 7.5, 12.6 Hz, 3H), 1.01-0.88 (m, 4H)

[1695] 단계 D. 7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,3,6,7-테트라하이드로옥세핀-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(2 mL) 중 7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(메틸티오)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(50.0 mg, 1.0 당량) 및 트리메틸(2,3,6,7-테트라하이드로옥세핀-4-일)스탄난(48.1 mg, 1.8 당량, 혼합물)의 용액에 트리스(2-푸릴)포스판(7.13 mg, 0.3 당량), 티오펜-2-카르보닐옥시구리(29.3 mg, 1.5 당량) 및 $Pd_2(dpa)_3$(9.37 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(45.0 mg, 80.6% 수율, 98.8% 순도, 혼합물)을 담황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 539.1.

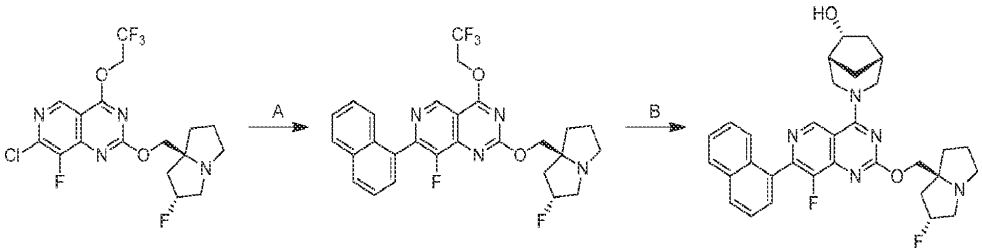
[1696] 단계 E. rac-(R)-7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(옥세판-4-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: EtOAc(1.5 mL) 중 7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,3,6,7-테트라하이드로옥세핀-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘(35.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(30.0 mg, 10% 순도, 습윤)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기(15 psi) 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 26% 내지

46%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(3.24 mg, 8.8% 수율, 95.9% 순도)을 백색 고체(0.45 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.32 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 6.8, 15.3 Hz, 2H), 4.82-4.69 (m, 2H), 4.07-3.88 (m, 4H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.49-2.31 (m, 5H), 2.23 (br dd, J = 6.6, 12.7 Hz, 4H), 2.17-2.05 (m, 3H), 2.04-1.90 (m, 4H), 0.97 (br t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 541.3.

[1697] 실시예 724

[1698] 

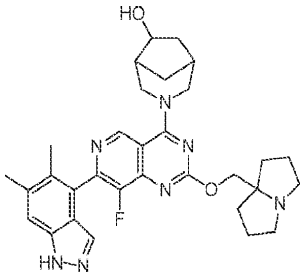
[1699] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1700] 

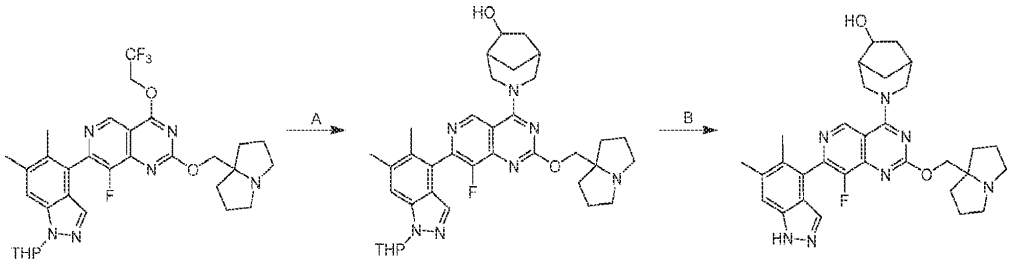
[1701] 단계 A. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(8 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(1.50 M, 1.37 mL, 3.0 당량)의 용액에 Ad_2nBuP-Pd-G3(49.8 mg, 0.1 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1-나프틸)-1,3,2-디옥사보롤란(261 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하였다. 수성 부분을 EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 47% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 531.2.

[1702] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.3 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(73.1 mg, 3.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(36.0 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 Ultra 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(10 mM FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(58.1 mg, 51% 수율, 0.8FA)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.32 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 5.58-5.39 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.86-3.59 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.67-2.38 (m, 3H), 2.36-2.18 (m, 5H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 558.2.

[1703] 실시예 725

[1704] 

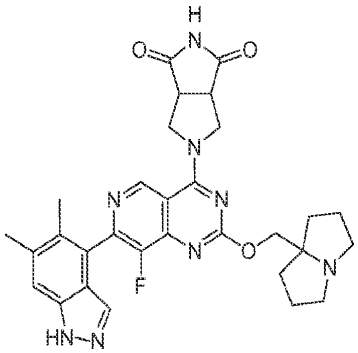
[1705] 3-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1706] 

[1707] 단계 A. 3-(7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.6 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량), 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(52 mg, 2.5 당량)의 혼합물에 DIPEA(42.0 mg, 3 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴 = 3/1]로 정제하여 표제 화합물(97 mg, 90% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.5.

[1708] 단계 B. 3-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 3-(7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(95 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1.5 mL)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 DCM(10 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL)에 부었다. 혼합물의 pH를 10℃ 미만에서 고체 Na_2CO_3으로 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM(4 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 9% 내지 39%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(38.3 mg, 46% 수율, 0.42FA)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.34 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.34 (br dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 3.80 (br dd, J = 13.6, 16.0 Hz, 1H), 3.64-3.43 (m, 3H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 2.36-1.88 (m, 15H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 558.4.

[1709] 실시예 726

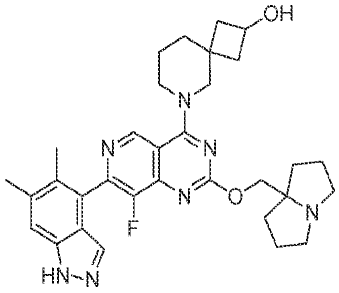


[1710]

[1711] 5-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온

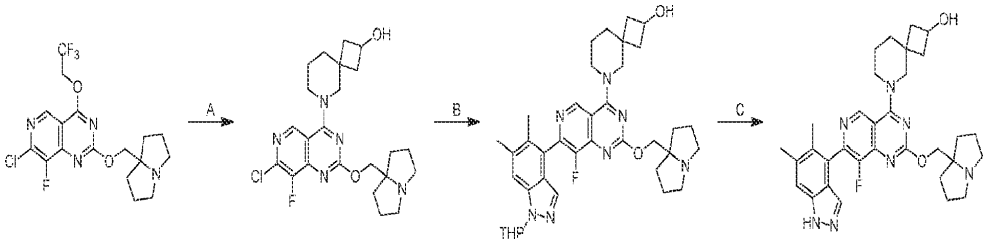
[1712] 실시예 725에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 19로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.52 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.44-4.29 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32-1.95 (m, 13H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 571.4.

[1713] 실시예 727



[1714]

[1715] 6-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올



[1716]

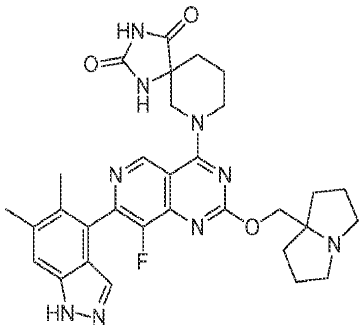
[1717] 단계 A. 6-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: DMF(5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(0.9 g, 1.0 당량), 6-아자스피로[3.5]노난-2-올(604 mg, 1.6 당량, HCl)의 혼합물에 DIPEA(1.93 g, 7.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴 4:1 내지 3:1]로 정제하여 표제 화합물(380 mg, 38% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1718] 단계 B. 6-(7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: CPME(2.5 mL) 중 6-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올(135 mg, 1.0 당량), 5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(115 mg, 1.1 당량), K_3PO_4(1.5 M, 585 μL, 3.0 당량)의 용액에 N_2 하에 CataCXium A Pd G3(213 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼

합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 16% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 656.5.

[1719] 단계 C. 6-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: DCM(1 mL) 중 6-(7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올(95.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 20℃에서 TFA(1.54 g, 93 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 DCM(10 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL)에 부었다. 혼합물의 pH를 10℃ 미만에서 고체 Na_2CO_3으로 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 8% 내지 38%] 및 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 27% 내지 57%]로 정제하여 표제 화합물(16.1 mg, 19% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43-2.28 (m, 3H), 2.26-1.98 (m, 10H), 1.84 (br s, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 572.4.

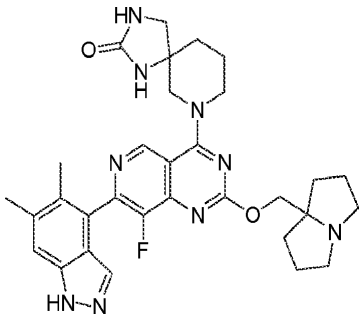
[1720] 실시예 728

[1721] 

[1722] 7-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1723] 실시예 725에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 19로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체; 백색 고체(0.54 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.65 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 5H), 2.07-1.94 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 600.3.

[1724] 실시예 729

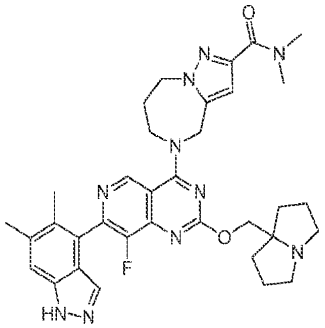
[1725] 

[1726] 7-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리

미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1727] 실시예 725에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 19로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.54 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22-9.18 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.35-4.09 (m, 1H), 4.06-3.78 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.39-2.15 (m, 5H), 2.14-1.85 (m, 10H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 586.4.

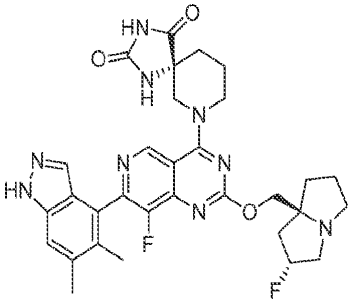
[1728] 실시예 730

[1729] 

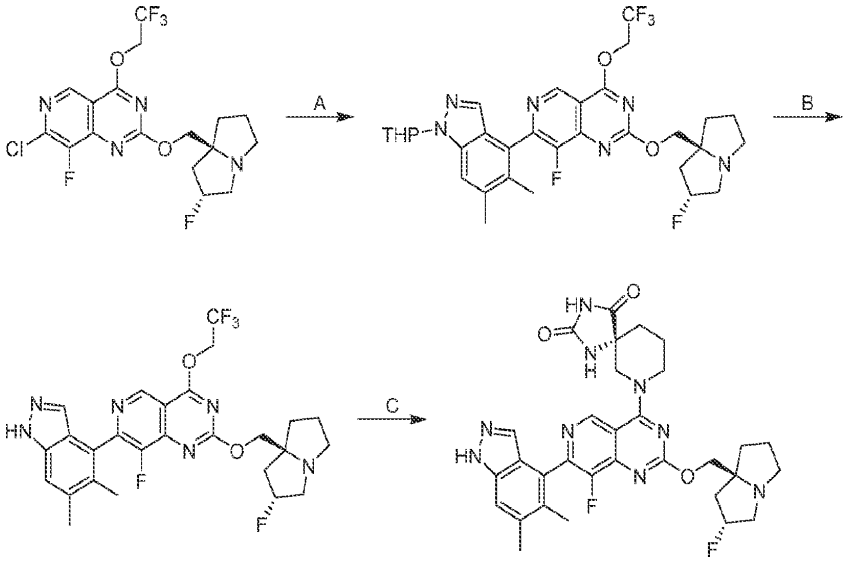
[1730] 5-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[1731] 실시예 727에 기재된 3단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.21 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55-4.47 (m, 4H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 4H), 2.20-2.13 (m, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 639.5.

[1732] 실시예 731

[1733] 

[1734] (5R)-7-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



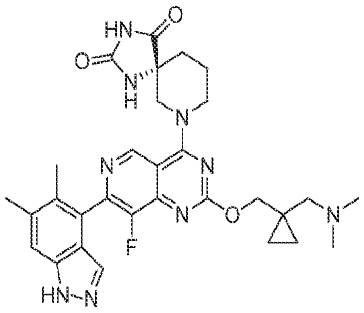
[1735]

[1736] 단계 A: 7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: CPME(6.0 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(0.50 g, 1.14 mmol, 1.0 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3(83.0 mg, 0.1 당량), 5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(528 mg, 1.3 당량) 및 Cs_2CO_3(1.0 M, 3.0 mL, 2.6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(370 mg, 51% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): 633.4.

[1737] 단계 B. 7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 디클로로메탄(1.0 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(250 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(110 mg, 50%)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): 549.3.

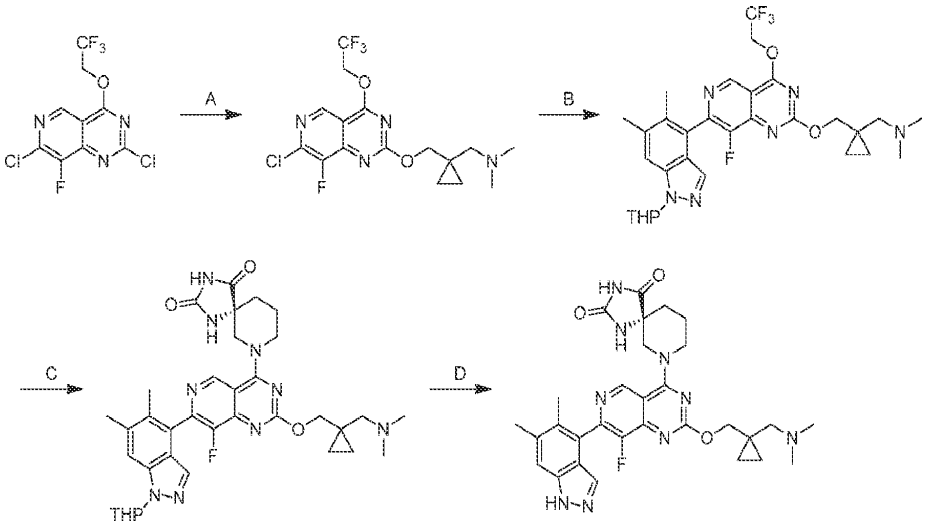
[1738] 단계 C. (5R)-7-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(0.2 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(110mg, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(77.8 mg, 3.0 당량), 4 Å MS(20.0 mg) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(40.7 mg, 7 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(51.4 mg, 39% 수율)을 백색 고체(0.41 포름산 염)로서 수득하였다; 컬럼: Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 이동상: CO_2 중 40%[MeOH+0.05% DEA], 유속: 3 mL/분; 검출기: 220 nm, tR: 1.429분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.52-5.28 (m, 1H), 4.66 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 3.81 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.65-3.40 (m, 3H), 3.19 (br dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49-2.19 (m, 7H), 2.17-1.92 (m, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.4.

[1739] 실시예 732



[1740]

[1741] (5R)-7-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



[1742]

[1743] 단계 A. 1-(1-(((7-클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민: THF(50 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(5.0 g, 1.0 당량), DIPEA(6.13 g, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(1.00 g)의 용액에 -40℃에서 (1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메탄올(1.84 g, 0.9 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 409.1.

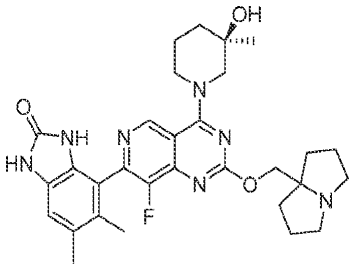
[1744] 단계 B. 1-(1-(((7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민: 메톡시사이클로펜탄(10 mL) 중 1-(1-(((7-클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민(1.0 g, 1.0 당량), 5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(1.31 g, 1.5 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 4.89 mL, 3.0 당량)의 혼합물에 Ad_2nBuP-Pd G3(178 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(950 mg, 63% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 603.3.

[1745] 단계 C. (5R)-7-(7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(1 mL) 중 1-(1-(((7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민(150 mg, 1.0 당량), (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(84.2 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)의 혼합물에 DIPEA(96.5

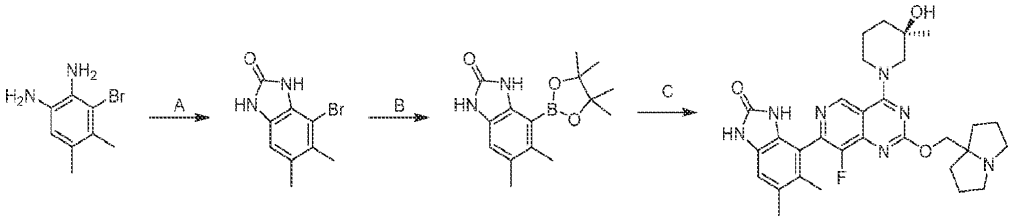
mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 여과하고, DMF(1 mL)로 세척하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 57% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M / 2+1): m/z = 672.4.

[1746] 단계 D. (5R)-7-(7-(5,6-디메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(0.5 mL) 중 (5R)-7-(7-(5,6-디메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(2.31 g, 272 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 포화 $NaHCO_3$ 수용액(5 mL)으로 8로 조정하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 7분에 걸쳐 8% 내지 38%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(9.28 mg, 21% 수율)을 백색 고체(0.40 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.63 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54-4.34 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 2H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.63 (br s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 0.86 (s, 2H), 0.69 (br s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 588.5.

[1747] 실시예 733

[1748] 

[1749] 4-(8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디메틸-1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[1750] 

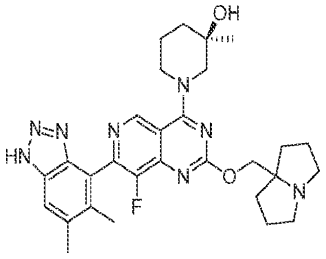
[1751] 단계 A. 4-브로모-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 3-브로모-4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 CDI(301 mg, 0.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 H_2O(20 ml)로 세척하였다. 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(200 mg, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 241.0, 243.0.

[1752] 단계 B. 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온: 디옥산(5 mL) 중 4-브로모-0.1-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(200 mg, 1.0 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(527 mg, 2.5 당량)의 용액에 KOAc(244 mg, 3.0 당량) 및 PCy_3 Pd G2(49.0 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)을 첨가하여 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 289.2

[1753] 단계 C. 4-(8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디메틸-1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온: 테트라하이드로푸란(1.6 mL) 및 H_2O(0.4 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리

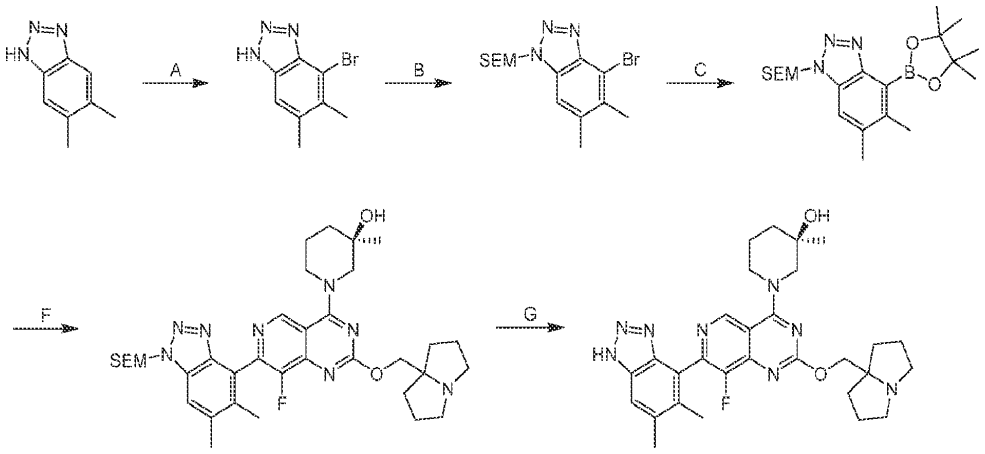
도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(39.6 mg, 1.2 당량)의 용액에 Ad_2nBup-Pd-G3(8.35 mg, 0.1 당량) 및 K_3PO_4(73.0 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA); B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 10% 내지 40%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(5.38 mg, 9.0% 수율)을 황색 고체(0.81 포름산 염)로서 수득하였다; SFC: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, CO_2 중 40% 50% MeOH + ACN(0.05% DEA) 유속: 3 mL/분, 검출기: 220 nm, t_{R1} = 0.900분, t_{R2} = 1.793분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.29 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.96-8.40 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.68-4.52 (m, 3H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 3H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.91 (br s, 3H), 1.30 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =562.2.

[1754] 실시예 734



[1755]

[1756] (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[1757]

[1758] 단계 A. 4-브로모-5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸: AcOH(10 mL) 중 5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(1.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 50℃에서 AcOH(10 mL) 중 Br_2(1.52 g, 1.4 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 225.9, 227.9.

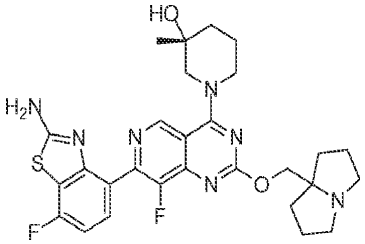
[1759] 단계 B. 4-브로모-5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸: THF(9 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(300 mg, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(106 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 SEM-Cl(332 mg, 1.5 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(245 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1760] 단계 C. 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸: 디옥산(3 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(130 mg, 1.0 당량), 비스(피나콜라토)디보론(232 mg, 2.5 당량) 및 KOAc(130 mg, 3.6 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. PCy_3 Pd G2(21.5 mg, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(12 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(257mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

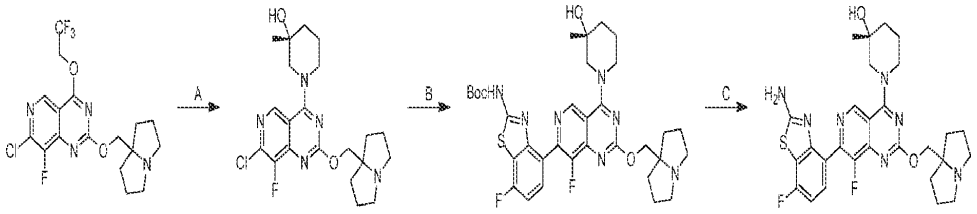
[1761] 단계 F. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 메톡시사이클로펜탄(10 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량), 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(278 mg, 3.0 당량), cataCXium A Pd G3(16.7 mg, 0.1 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 459 μL, 3.0 당량)의 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 7.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 677.3.

[1762] 단계 G. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(2 mL) 중 (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(23.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 TFA(1.54 g, 397 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 4% 내지 34%)로 정제하여 표제 화합물(5.80 mg, 30% 수율)을 황색 고체(0.80 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.48-9.24 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.12-2.81 (m, 4H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.30-2.07 (m, 5H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.30 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 547.4.

[1763] 실시예 735

[1764] 

[1765] (R)-1-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[1766] 

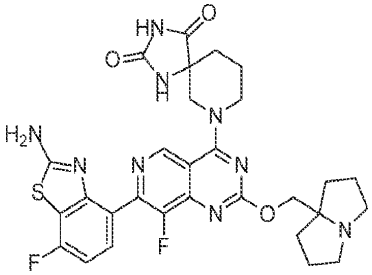
[1767] 단계 A. (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(3.0 mL) 중 (R)-3-메틸피페리딘-3-올 하이드로클로라이드(540 mg, 3.0 당량)의 용액에 DIPEA(768 mg, 5.0 당량) 및 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시

간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석한 다음, DCM(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(177 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 436.2.

[1768] 단계 B. (R)-tert-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트: DMAc(4 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(177 mg, 1.0 당량), [2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(152 mg, 1.2 당량), K_3PO_4(1.5 M, 3.0 당량) 및 Xphos Pd G4(34.9 mg, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 60℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석한 다음, DCM(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(73.0 mg, 26% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 668.4

[1769] 단계 C. (R)-1-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl · MeOH(4 M, 6 mL) 중 (R)-tert-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(68.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(13.0 mg, 22% 수율)을 황색 고체(0.75 포름산 염)로서 수득하였다. SFC 분석: Chiralcel OD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm 이동상: 상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 MeOH + ACN(0.05% DEA); 구배 용출: CO_2 중 40% MeOH + ACN(0.05% DEA). 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35C; 배압: 100 Bar". ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.30 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.41 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 5H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.28 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 568.3.

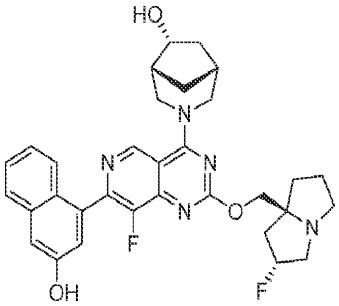
[1770] 실시예 736

[1771] 

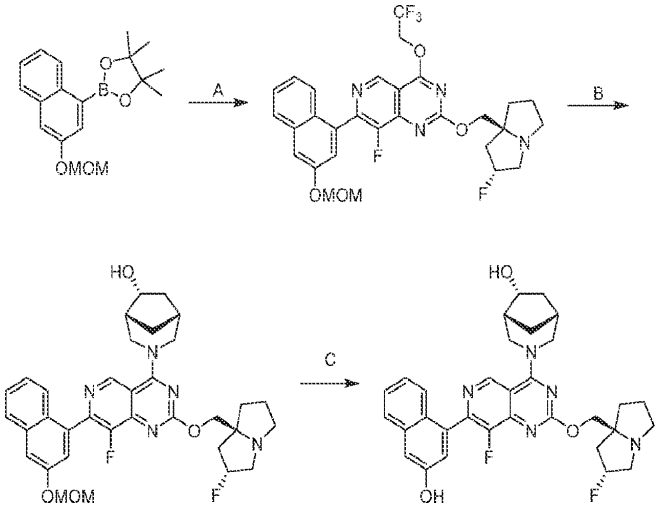
[1772] 7-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1773] 실시예 735에 기재된 3단계 절차에 따라 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.14 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 3H), 4.50-4.39 (m, 1H), 3.98-3.61 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.32-1.99 (m, 12H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.3.

[1774] 실시예 737

[1775] 

[1776] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1777] 

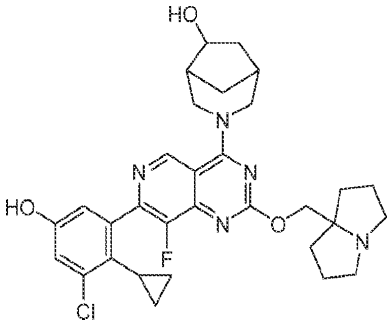
[1778] 단계 A. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d] 피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(50 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.0 g, 1.0 당량) 및 2-[3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(859 mg, 1.2 당량)의 용액에 Ad_2nBuP-Pd-G3(166 mg, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(25 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 조건]로 정제하여 표제 화합물(540 mg, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.27 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.52-5.11 (m, 5H), 4.35-4.12 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.93-1.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 591.2.

[1779] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.6 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(83.1 mg, 1.5 당량, HCl)의 용액에 DIPEA(219 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(80 mg)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 57% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.3.

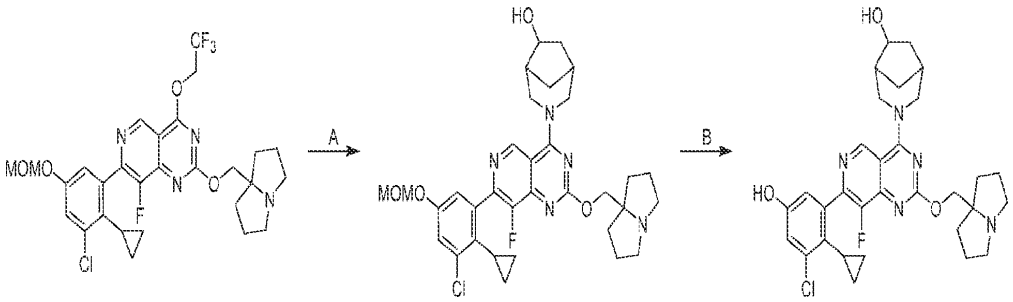
[1780] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: HCl · MeOH(4 M, 1

mL, 123 당량) 중 (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 MeCN(5 mL)에 용해시켰다. pH를 고체 $NaHCO_3$으로 7로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 10% 내지 40%]로 정제하여 표제 화합물(7.0 mg, 37% 수율, 0.33FA)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 5.42-5.17 (m, 1H), 4.87-4.51 (m, 3H), 4.25-4.09 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.72 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.35 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.33 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.77 (br d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.26 (br d, J = 14.4 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 574.3.

[1781] 실시예 738

[1782] 

[1783] (1S,5S,6R)-3-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

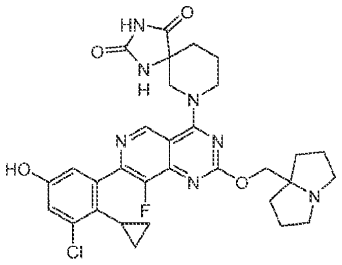
[1784] 

[1785] 단계 A. 3-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-(메톡시메톡시)페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1 mL) 및 ACN(1 mL) 중 7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-(메톡시메톡시)페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(25.6 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(107 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(5 mL)에 붓고, EtOAc(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 624.5.

[1786] 단계 B. (1S,5S,6R)-3-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: ACN(1 mL) 중 3-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-(메톡시메톡시)페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(80.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 3 mL, 93.6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(18.5 mg, 22% 수율, (0.7 포름산 염))을 백색 고체로서 수득하

였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 5H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 0.55 (s, 2H), 0.00 (s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 580.3.

[1787] 실시예 739

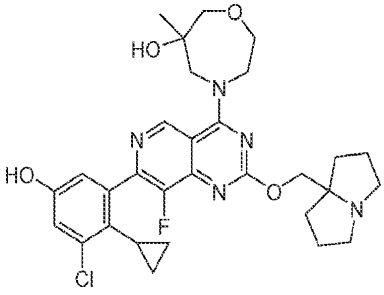


[1788]

[1789] 7-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

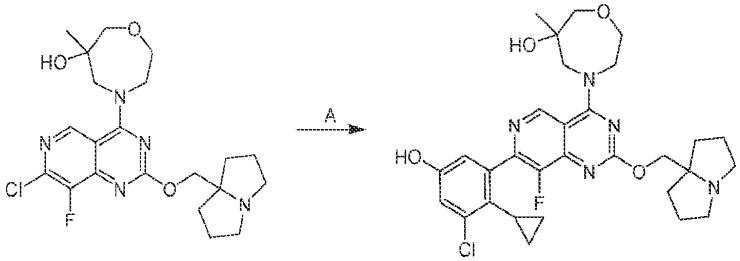
[1790] 실시예 738에 기재된 2단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.15 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.80 (m, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 3H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 2.18 (dt, J = 6.1, 12.8 Hz, 5H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 0.67 - 0.56 (m, 2H), 0.07 (br s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.3.

[1791] 실시예 740



[1792]

[1793] rac-(R)-4-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올

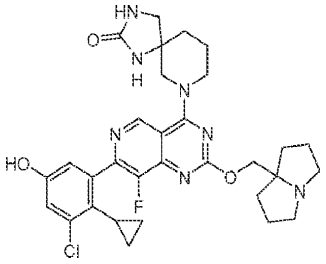


[1794]

[1795] CPME(0.8 mL) 중 4-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올(30.0 mg, 1.0 당량) 및 3-클로로-4-사이클로프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(29.3 mg, 1.5 당량)의 용액에 Ad_2nBuP-Pd-G_3(9.67 mg, 0.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 0.13 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(5 mL)에 붓고, EtOAc(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25

mm × 10 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하였다. 생성물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(2 mL)에 용해시키고, DCM(2 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(8.56 mg, 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.52 - 9.49 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 4H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 4H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.55 (br s, 2H), 0.01 (br dd, J = 7.1, 10.6 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 584.4.

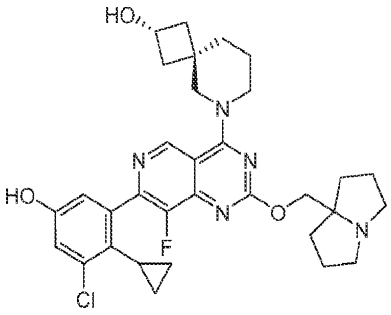
[1796] 실시예 741

[1797] 

[1798] 7-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온

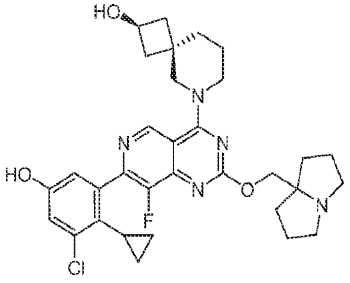
[1799] 실시예 738에 기재된 2단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.85 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.21 (br dd, J = 4.1, 14.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.89 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.14 (qd, J = 6.9, 13.6 Hz, 4H), 2.07 - 1.94 (m, 5H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 0.76 - 0.52 (m, 2H), 0.07 (br d, J = 1.5 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 608.1.

[1800] 실시예 742

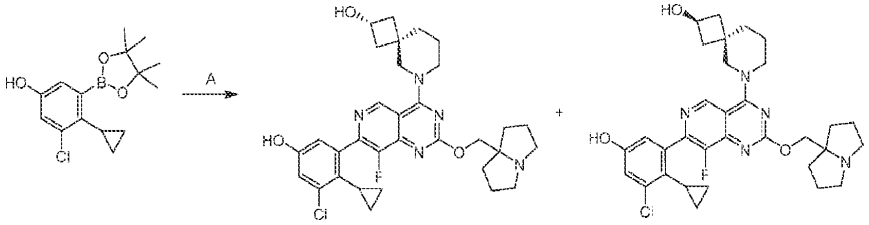
[1801] 

[1802] (2s,4r)-6-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1803] 실시예 743

[1804] 

[1805] (2r,4s)-6-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올



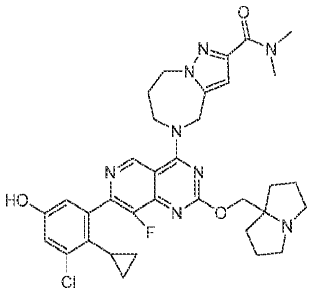
[1806]

[1807] 단계 A. (2s,4r)-6-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올 및 (2r,4s)-6-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: CMPE(0.8 mL) 중 6-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올(40.0 mg, 1.0 당량) 및 3-클로로-4-사이클로프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(33.2 mg, 1.3 당량)의 용액에 Catacium Pd G3(33.2 mg, 0.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 0.17 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(5 mL)에 붓고, EtOAc(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물인 실시예 742(3.22 mg, 5.5% 수율, 0.4FA)를 황색 고체로서, 그리고 실시예 743(7.44 mg, 13% 수율, 0.4FA)을 황색 고체로서 수득하였다;

[1808] 실시예 742 : ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.65 (dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 2.31 (br dd, J = 6.7, 12.0 Hz, 4H), 2.24 (br s, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 1.82 (s, 4H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 0.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.07 (br s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 594.5.

[1809] 실시예 743: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.05 - 9.00 (m, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.57 (m, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.25 (dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.77 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 0.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.05 - -0.05 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 594.3.

[1810] 실시예 744



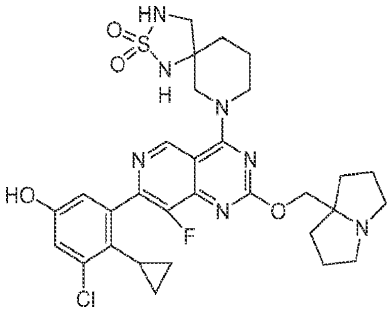
[1811]

[1812] 5-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[1813] 실시예 740에 기재된 절차에 따라 중간체 23으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.64FA)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.55-4.52 (m, 4H), 4.47 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 3H), 2.44 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.24

(dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 0.61 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.06 (br d, J = 1.6 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.3.

[1814] 실시예 745

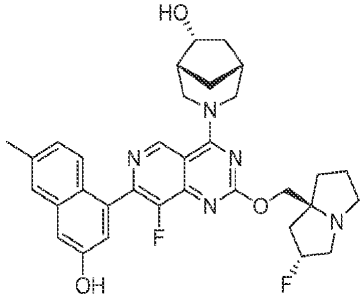


[1815]

[1816] 7-(7-(3-클로로-2-사이클로프로필-5-하이드록시페닐)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

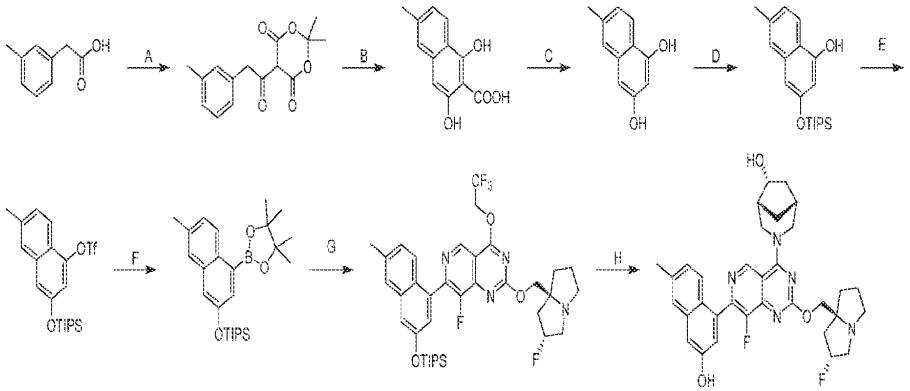
[1817] 실시예 738에 기재된 2단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.08 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.56 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.81 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.41 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.83 (m, 7H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 0.64 (br s, 2H), 0.08 (br s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.3.

[1818] 실시예 746



[1819]

[1820] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-6-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[1821]

[1822] 단계 A. 2,2-디메틸-5-(2-(m-톨릴)아세틸)-1,3-디옥산-4,6-디온: DCM(90.0 mL) 중 2-(m-톨릴)아세트산(8.60 g, 1.0 당량) 및 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(9.90 g, 1.2 당량)의 용액에 0℃에서 DMAP(8.40 g, 1.2 당량) 및 EDCI(13.2 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1** 내지 3:1]로 정제하여 표제 화합물(12.0 g, 72% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.24-7.18 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 4.29-4.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.72-1.68 (s, 6H).

[1823] 단계 B. 1,3-디하이드록시-6-메틸-2-나프토산: 2,2-디메틸-5-[2-(m-톨릴)아세틸]-1,3-디옥산-4,6-디온(10.0 g, 1.0 당량)을 CF_3SO_3H(80.0 mL)에 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얼음물(200 mL)을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 물(150 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(12.0 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 219.1.

[1824] 단계 C. 6-메틸나프탈렌-1,3-디올: 1,3-디하이드록시-6-메틸-나프탈렌-2-카르복실산(10.0 g, 1.0 당량)을 ACN(60.0 mL) 및 H_2O(60.0 mL)에 용해시킨 다음, 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.30 g, 39% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =175.1.

[1825] 단계 D. 6-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-올: DCM(30.0 mL) 중 6-메틸나프탈렌-1,3-디올(3.00 g, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(4.45 g, 2.0 당량) 및 TIPSCl(2.99 g, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1** 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(1.40 g, 미정제물)을 갈색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 331.3.

[1826] 단계 E. 6-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(15.0 mL) 중 6-메틸-3-트리이소프로필실릴옥시-나프탈렌-1-올(1.30 g, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(1.52 g, 3.0 당량) 및 Tf_2O(1.66 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르]로 정제하여 표제 화합물(1.40 g, 75% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 463.3.

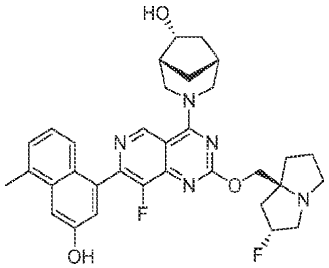
[1827] 단계 F. 트리이소프로필((7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-일)옥시)실란: 디옥산(20.0 mL) 중 (6-메틸-3-트리이소프로필실릴옥시-1-나프틸)트리플루오로메탄설포네이트(1.39 g, 1.0 당량), 비스(피나콜라토)디보론(1.14 g, 1.5 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(220 mg, 0.1 당량) 및 KOAc(885 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 50:1]로 정제하여 표제 화합물(1.15 g, 83% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 441.4.

[1828] 단계 G. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(6-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(20.0 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(900 mg, 1.0 당량), 트리이소프로필-[[7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(1.08 g, 1.2 당량)의 용액에 Ad_2nBup-Pd-G3(149 mg, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.6.

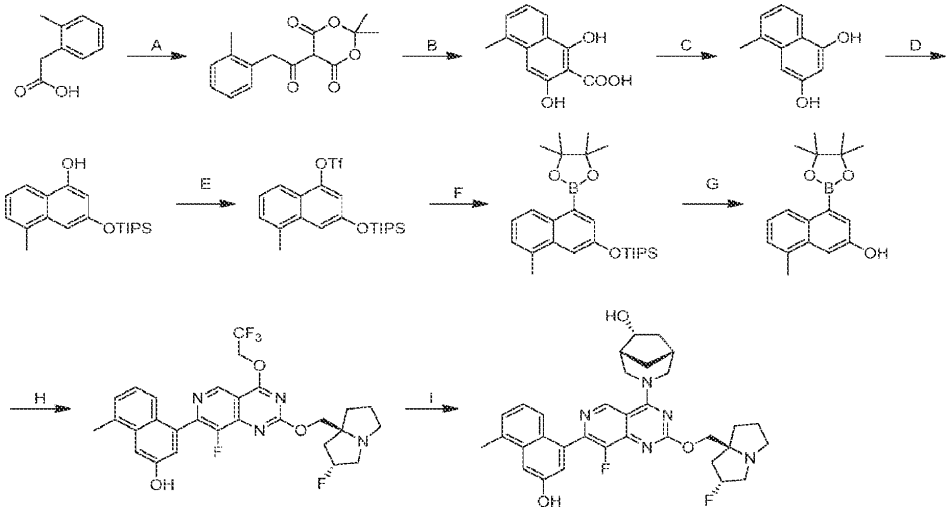
[1829] 단계 H. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-6-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올:
DMF(0.5 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(6-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(10.0 mg,

1.0 당량)의 용액에 DIPEA(14.4 mg 10.0 mg, 8.0 당량), (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(1 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(5.00 mg, 59% 수율)을 황색 고체(0.30 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ = 9.94-9.89 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.38-5.17 (m, 1H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 7.2, 10.5 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.77 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 588.4.

[1830] 실시예 747

[1831] 

[1832] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-5-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1833] 

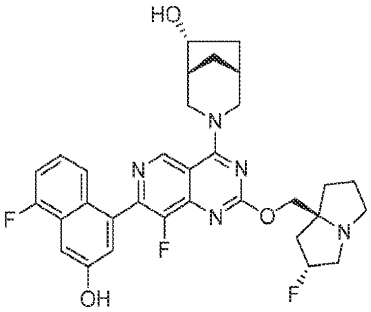
[1834] 단계 A 내지 F. 트리이소프로필((8-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-일)옥시)실란: 실시예 746 단계 A 내지 F에 기재된 6단계 절차에 따라 2-(o-톨릴)아세트산으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물(3.5 g)을 담황색 오일로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (s, 12H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.6 Hz, 18H).

[1835] 단계 G. 8-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올: DMF(10 mL) 중 트리이소프로필((8-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-일)옥시)실란(2.0 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(6.90 g, 10 당량)를 첨가하고, 생성물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 5℃ 미만으로 온도를 유지하면서 H_2O(100 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 5:1]로 정제하여 표제 화합물(0.95 g, 63% 수율, 86% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 285.1.

[1836] 단계 H. 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-8-메틸나프탈렌-2-올: 메톡시사이클로펜탄(10 mL) 중 8-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(500 mg, 1.5 당량), 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1 당량) 및 Cs_2CO_3(H_2O 중 1 M, 3.42 mL, 3.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(83 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴 = 3/1 내지 2/1]로 정제하여 표제 화합물(0.38 g, 53% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 561.3.

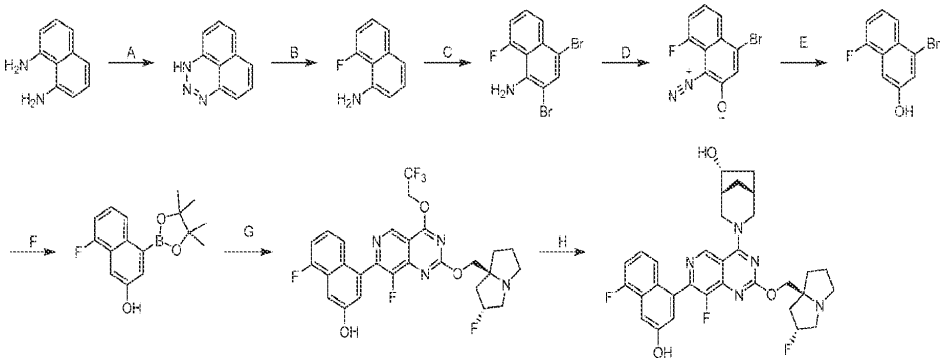
[1837] 단계 I. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-5-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.7 mL) 중 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,8-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-8-메틸나프탈렌-2-올(150 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(55 mg, 1.6 당량)의 혼합물에 DIPEA(69.2 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 40시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 17% 내지 37%, 7분]로 정제하여 표제 화합물(66.0 mg, 40% 수율, 0.33FA)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 4.78 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.77 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.64-3.33 (m, 5H), 3.16 (dt, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.32 (m, 3H), 2.30-2.05 (m, 5H), 2.03-1.75 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 588.2.

[1838] 실시예 748



[1839]

[1840] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(5-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[1841]

[1842] 단계 A. 1H-나프토[1,8-de][1,2,3]트리아진: MeCN(100 mL) 중 나프탈렌-1,8-디아민(8.50 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 AcOH(40 mL), 및 H_2O(40 mL) 중 $NaNO_2$(7.41 g, 2.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한

유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(9.50 g, 97% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 170.1.

[1843] 단계 B. 8-플루오로나프탈렌-1-아민: 피리딘 하이드로플루오라이드(62.3 g, 12.5 당량) 중 1H-나프토[1,8-de][1,2,3]트리아진(8.50 g, 1.0 당량)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액(500 mL)에 붓고, EtOAc(3 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 혼합물을 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 30:1]로 정제하여 표제 화합물 8-플루오로나프탈렌-1-아민(5.90 g, 73% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.74 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.74 (br s, 2H).

[1844] 단계 C. 2,4-디브로모-8-플루오로나프탈렌-1-아민: AcOH(44.1 g, 21 당량) 중 Br_2(12.2 g, 2.2 당량)의 용액에 25℃에서 AcOH(14.7 g, 7.0 당량) 중 8-플루오로나프탈렌-1-아민(5.60 g, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 AcOH(60 mL)로 세척한 다음, 20% 수성 NaOH(50 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 물(50 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 2,4-디브로모-8-플루오로-나프탈렌-1-아민(7.2 g, 미정제물)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 14.8 Hz, 1H), 5.92 (br d, J = 2.8 Hz, 2H).

[1845] 단계 D. 4-브로모-1-디아조니오-8-플루오로-나프탈렌-2-올레이트: AcOH(100 mL) 및 프로피온산(17.6 g, 10.7 당량) 중 2,4-디브로모-8-플루오로-나프탈렌-1-아민(7.10 g, 1.0 당량)의 용액에 5 내지 8℃에서 $NaNO_2$(1.84 g, 1.2 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 내지 8℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(500 mL)에 붓고, 생성된 고체를 여과하고, 물(2 × 200 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물인 4-브로모-1-디아조니오-8-플루오로-나프탈렌-2-올레이트(6.0 g, 72% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (br dd, J = 8.0, 11.2 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.21 (s, 1H).

[1846] 단계 E. 4-브로모-8-플루오로나프탈렌-2-올: EtOH(50 mL) 중 4-브로모-1-디아조니오-8-플루오로-나프탈렌-2-올레이트(5.50 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(2.22 g, 2.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)으로 켄칭한 다음, EtOAc(3 × 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.35 g, 5.42 mmol, 26% 수율, 96% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.44 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

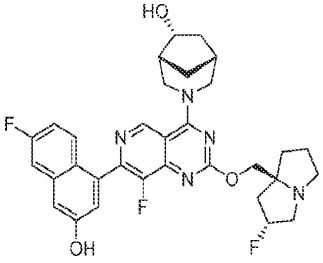
[1847] 단계 F. 8-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올: DMSO(20 mL) 중 4-브로모-8-플루오로-나프탈렌-2-올(0.50 g, 1.0 당량), 비스(피나콜라토)디보론(1.05 g, 2.0 당량)의 용액에 KOAc(610 mg, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(152 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 20:1]로 정제하여 표제 화합물(410 mg, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.01 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 1.36 (s, 12H).

[1848] 단계 G. 8-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 사이클로펜틸 메틸 에테르(12 mL) 중 8-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(300 mg, 1.2 당량) 및 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리

도[4,3-d]피리미딘(381 mg, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량) 및 Ad_2nBuP Pd G3(63.2 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1 내지 1:2]로 정제하여 표제 화합물(188 mg, 30% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.35 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 5.41-5.35 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 4H).

[1849] 단계 G. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(5-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1.0 mL) 중 8-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(90.0 mg, 1.0 당량) 및 (1S,5S,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(30.4 mg, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIPEA(103 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(90 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 9분에 걸쳐 38% 내지 68%]로 정제하고, 추가로 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 11% 내지 41%]로 재정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 42% 수율)을 백색 고체(0.50 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.57-5.30 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.33 (td, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 3.78 (br dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 3.70-3.46 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.57-2.33 (m, 3H), 2.30-2.11 (m, 5H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.38 (br d, J = 13.6 Hz, 1H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.4.

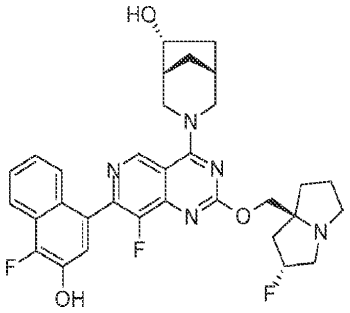
[1850] 실시예 749

[1851] 

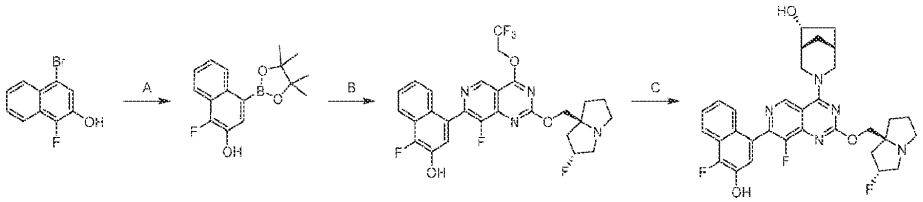
[1852] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(6-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1853] 실시예 746에 기재된 8단계 절차에 따라 2-(3-플루오로페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.41 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.21 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 5.43-5.17 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.66-4.51 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.3.

[1854] 실시예 750

[1855] 

[1856] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(4-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1857] 

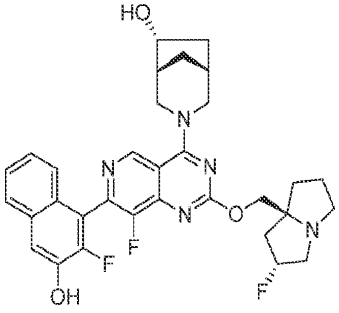
[1858] 단계 A. 1-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올: 디옥산(10 mL) 중 4-브로모-1-플루오로나프탈렌-2-올(500 mg, 1.0 당량), 비스(피나콜라토)디보론(1.05 g, 2.0 당량) 및 KOAc(407 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(152 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 수성 층을 EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(420 mg, 63% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.05 (s, 1H), 8.57 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 1.36 (s, 12H).

[1859] 단계 B. 1-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: CPME(1 mL) 중 1-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(49.2 mg, 1.5 당량), 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(50.0 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 228 μL, 3.0 당량)의 혼합물에 Ad_2nBuP Pd G_3(16.6 mg, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2 분위기(15 psi) 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석한 다음, 여과하고, EtOAc(10 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, MeCN)로 정제하여 표제 화합물(55.0 mg, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.40 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H).

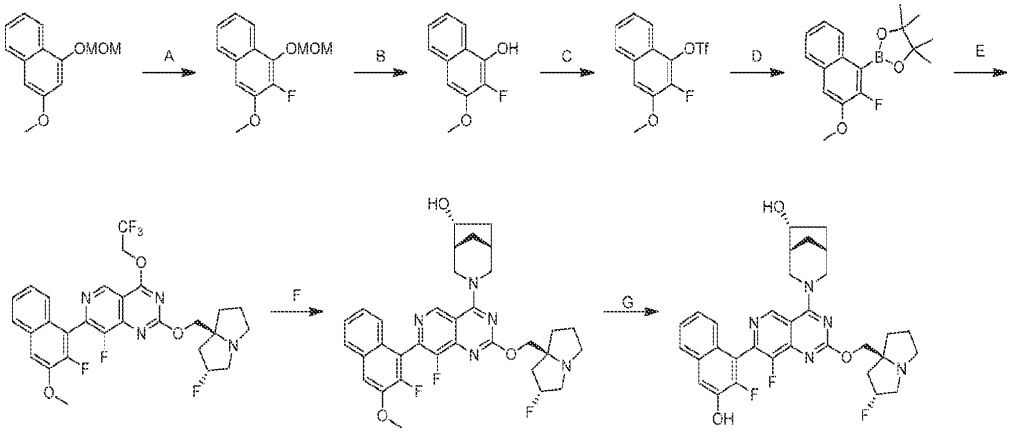
[1860] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(4-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.25 mL) 중 1-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(29.0 mg, 2.0 당량, HCl)의 혼합물에 DIPEA(57.2 mg, 5.0 당량) 및 4 Å MS(20.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%,

10분)로 정제하여 표제 화합물(4.83 mg, 9% 수율)을 황색 고체(0.18 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.06 - 9.84 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 2H), 5.43 - 5.13 (m, 1H), 4.95 - 4.68 (m, 2H), 4.60 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.72 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.33 (br d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.25 (br d, J = 12.8 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.4.

[1861] 실시예 751

[1862] 

[1863] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(2-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1864] 

[1865] 단계 A. 2-플루오로-3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌: THF(75 mL) 중 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌(7.50 g, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 n-BuLi(2.5 M, 2.0 당량) 및 테트라메틸에틸렌디아민(3.99 g, 1.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10 mL) 중 NFSI(21.7 g, 2.0 당량)의 용액을 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(200 mL)로 서서히 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 30:1 내지10:1)로 정제하여 표제 화합물(3.1 g, 39% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.13-8.07 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

[1866] 단계 B. 2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-올: DCM(20 mL) 중 2-플루오로-3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌(3.10 g, 1.0 당량)의 용액에 TFA(30.8 g, 21 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 30:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(1.50 g, 59% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12-8.08 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[1867] 단계 C. 2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(10 mL) 중 2-플루오로-3-메톡시-

나프탈렌-1-올(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TEA(1.05 g, 2.0 당량) 및 Tf_2O(2.20 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 30:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(1.56 mg, 92% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.99-7.92 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.04 (s, 3H).

[1868] 단계 D. 2-(2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란: 디옥산(5 mL) 중 (2-플루오로-3-메톡시-1-나프틸)트리플루오로메탄설포네이트(500 mg, 1.0 당량), 비스(피나콜라토)디보론(1.57 g, 4.0 당량), KOAc(454 mg, 3.0 당량), 및 Pd(dppf)Cl_2(113 mg, 0.1 당량)를 탈기시키고, N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(270 mg, 44% 수율)을 검은색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.23-8.18 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.47 (s, 12H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 303.1.

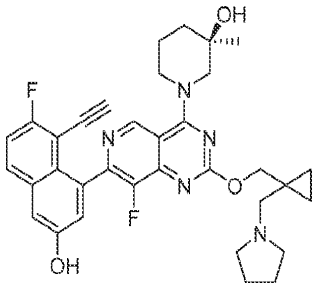
[1869] 단계 E. 8-플루오로-7-(2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(4 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량), 2-(2-플루오로-3-메톡시-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(207 mg, 1.5 당량), CataCXium A Pd G3(33.2 mg, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하고, 분취용 TLC(디클로로메탄/메탄올 10:1)로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 579.3.

[1870] 단계 F. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1.0 mL) 중
8-플루오로-7-(2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(160 mg, 2.0 당량)의 용액에 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(70.4 mg, 2.0 당량), DIPEA(107 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산]로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 606.3.

[1871] 단계 G. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(2-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-7-(2-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DCM(0.5 mL) 중 BBr_3(207 mg, 5.0 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 포화 $NaHCO_3$ 용액(10 mL)에 붓고, EtOAc(2 × 5 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 32% 내지 62%]로 정제하여 표제 화합물(20.9 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; 컬럼: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 um 이동상: 상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 MeOH + CAN(0.05% DEA); 구배 용출: CO_2 중 40% MeOH + ACN(0.05% DEA); 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35C; 배압: 100 Bar. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 1H), 5.43-5.21 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.48 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.29-3.12 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.35-2.10 (m,

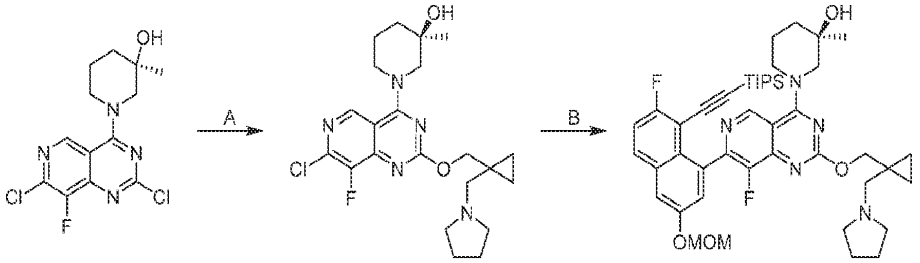
5H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.4;

[1872] 실시예 752

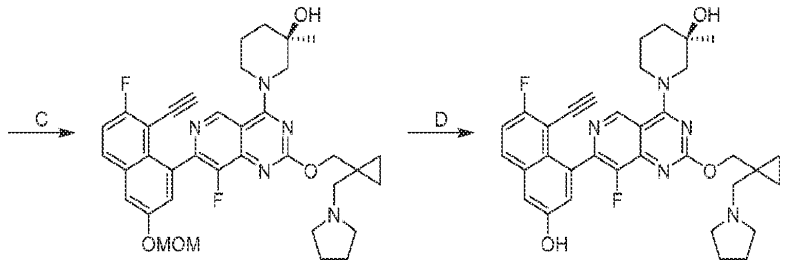


[1873]

[1874] (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[1875]



[1876] 단계 A: (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeCN(10 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.10 g, 1.0 당량)의 용액에 (1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메탄올(567 mg, 1.1 당량), 4 Å 분자체(100 mg) 및 Cs_2CO_3(3.25 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20.0 mL)와 물(10.0 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(850 mg, 28% 수율)을 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 450.1

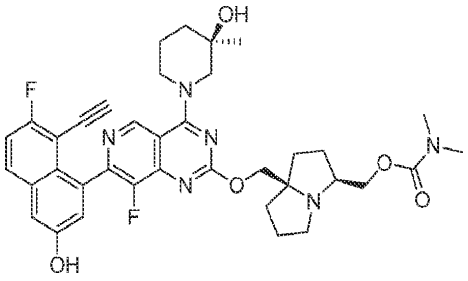
[1877] 단계 B (R)-1-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(850 mg, 1.00 당량)의 용액에 K_3PO_4(802 mg, 2.0 당량), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(968 mg, 1.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(138 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 디클로로메탄/메틸 알코올 10:1)로 정제하여 표제 화합물(310 mg, 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 800.4

[1878] 단계 C (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(8.0 mL) 중 (R)-1-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-((1-(피롤리딘-1-일메

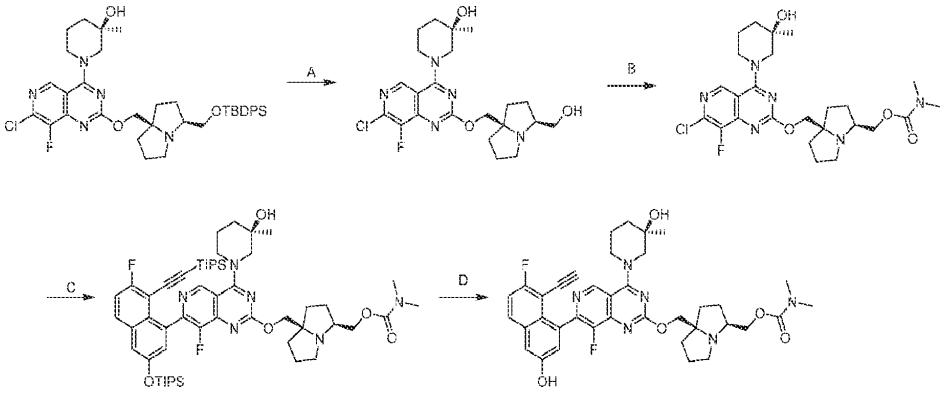
틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(570 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 디클로로메탄/메틸 알코올 10:1)로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.4

[1879] 단계 D (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: EtOAc(3.0 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(피롤리딘-1-일메틸)사이클로프로필)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/EA(4 M, 3.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 10분)로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(13.1 mg, 13% 수율)을 황색 고체(0.60 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30-9.04 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.42-7.21 (m, 3H), 4.73-4.53 (m, 3H), 4.41-4.26 (m, 2H), 3.72-3.37 (m, 3H), 3.22-2.98 (m, 5H), 2.32-2.11 (m, 1H), 1.99 (br s, 4H), 1.92-1.64 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H), 0.88 (br s, 2H), 0.82 (s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 600.4

[1880] 실시예 753

[1881] 

[1882] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[1883] 

[1884] 단계 A. (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(50 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(5.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 CsF(16.2 g, 15 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(100 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피[DCM/MeOH 10:1 내지 5:1]로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 91% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

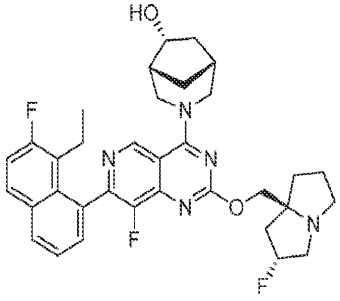
[1885] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DCM(10 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-

8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.00 g, 1.0 당량), TEA(568 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 (4-니트로페닐)카보노클로리데이트(565 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, N-메틸메탄아민(213 mg, 1.5 당량, HCl)을 N_2 하에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(15 mL)에 붓고, 1분 동안 교반하였다. 수성 상을 DCM(25 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(35 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04-8.96 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.34 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 3H), 3.90 (dd, J = 5.2, 10.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.4, 10.5 Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.82 (br d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.71-1.49 (m, 7H), 1.14 (s, 3H).

[1886] 단계 C.: ((3S,7aR)-7a-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: 디옥산(10 mL) 및 H_2O(2.5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(400 mg, 1.0 당량), [6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(2-트리이소프로필실릴에티닐)-2-나프틸]옥시-트리이소프로필-실란(698 mg, 1.5 당량), K_3PO_4(474 mg, 3.0 당량), 및 Pd(dppf)Cl_2(48.5 mg, 74.5 μmol, 0.1 당량)를 탈기시킨 다음, N_2 하에 2시간 동안 80℃까지 가열하였다. 잔류물을 얼음물(5 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(10 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

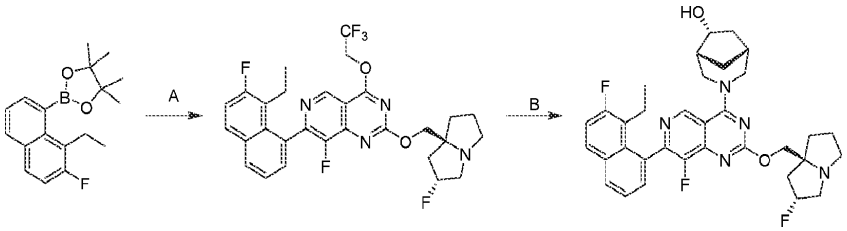
[1887] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DMF(1 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(80.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 CsF(182 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 2분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(15 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(50.6 mg, 85% 수율)을 황색 고체(0.25 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.24-9.08 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 6H), 2.36-1.71 (m, 12H), 1.35-1.24 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 687.5.

[1888] 실시예 754

[1889] 

[1890] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피

롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

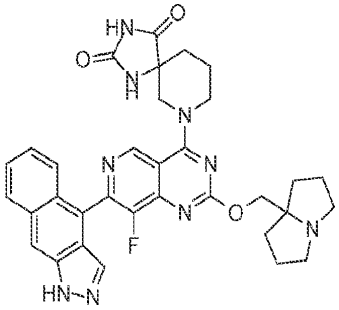


[1891]

[1892] 단계 A. 7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(5.0 mL) 중 2-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(150 mg, 1.3 당량), 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(175 mg, 1.0 당량), Ad_2 n-BuP Pd G_3(43.7 mg, 0.15 당량), Cs_2CO_3(391 mg, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물(50** mL)로 희석하고, **에틸 아세테이트(2** × **50** mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 **염수(50 mL**)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, **디클로로메탄/메탄올** 10:1]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 22% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 577.2.

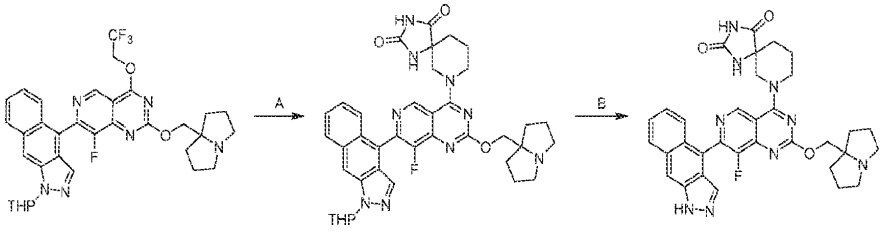
[1893] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.5 mL) 및 아세토니트릴(0.5 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(13.2 mg, 1.2 당량), DIPEA(33.6 mg, 3 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물(20** mL)로 희석하고, **에틸 아세테이트(2** × **30** mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 **염수(20 mL**)로 세척하고, **무수 황산나트륨** 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(4.30 mg, 8.13% 수율)을 백색 고체(0.18 포름산염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.43-9.20 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 5.43-5.15 (m, 1H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.64-4.51 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 2H), 4.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 3.09 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.34 (br d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.26-1.95 (m, 6H), 1.93-1.59 (m, 5H), 1.34-1.17 (m, 2H), 0.75 (dt, J = 4.0, 7.2 Hz, 3H); LCMS [M+1] = 604.4.

[1894] 실시예 755



[1895]

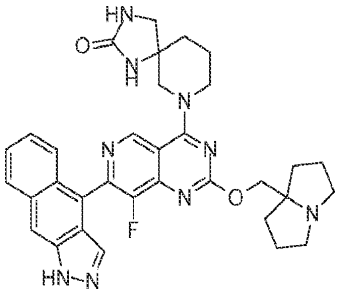
[1896] 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1897] 

[1898] 단계 A. 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(0.5 mL) 중 4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(50.0 mg, 1.0 당량), DIPEA(101 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(5 mg)의 혼합물에 1,3,9-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(19.9 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(26.9 mg, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 706.3.

[1899] 단계 B. 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: TFA(962 mg, 238 당량) 중 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(25.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um;이동상: [물(TFA)-ACN];B%: 12% 내지 42%, 8분)로 정제한 다음, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um;이동상: [물(TFA)-ACN];B%: 10% 내지 40%, 10분)로 추가로 재정제하여 표제 화합물(4.01 mg, 14% 수율, TFA)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.83 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.75-4.64 (m, 3H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.80-3.66 (m, 2H), 2.41-2.00 (m, 12H), LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.3.

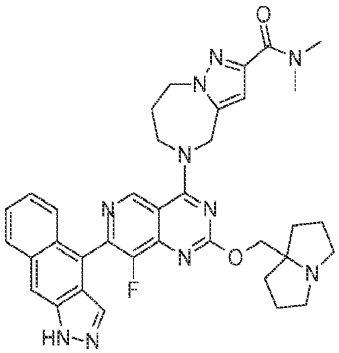
[1900] 실시예 756

[1901] 

[1902] 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1903] 실시예 755에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 21로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(TFA 염)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.80 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.49-4.28 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.29 (br s, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 608.3.

[1904] 실시예 757

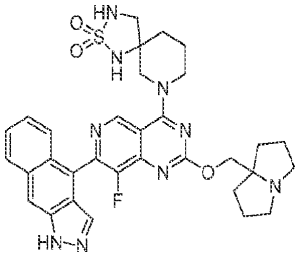


[1905]

[1906] 5-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[1907] 실시예 755에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 21로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.74 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.79 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.58-4.46 (m, 6H), 3.49-3.33 (m, 5H), 3.12-2.98 (m, 5H), 2.48 (br s, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.07 (qd, J = 6.4, 17.6 Hz, 4H), 1.99-1.90 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.4.

[1908] 실시예 758

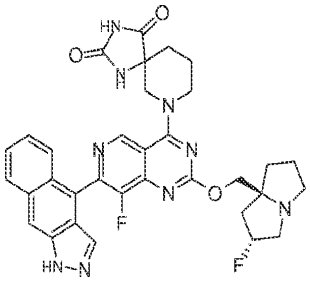


[1909]

[1910] 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

[1911] 실시예 755에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 21로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.6 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 1H), 4.68 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.65-4.49 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.23 (br d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 4H), 2.16-2.04 (m, 4H), 2.03 (br s, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.2.

[1912] 실시예 759



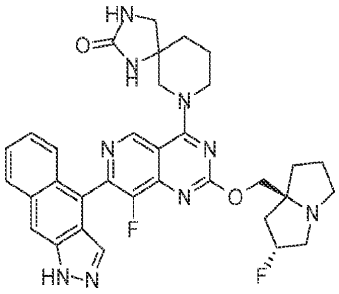
[1913]

[1914] 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1915] 실시예 755에 기재된 22단계 절차에 따라 중간체 20으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고

체(0.993 FA)로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.80 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 5.59-5.38 (m, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.26 (br s, 1H), 2.64-2.41 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.17-2.03 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 640.4.

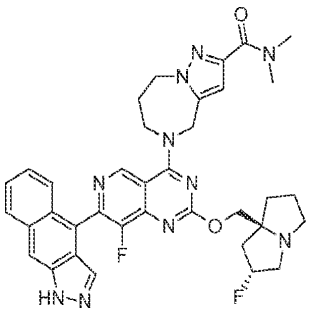
[1916] 실시예 760

[1917] 

[1918] 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1919] 실시예 755에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 20으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-7.97 (m, 2H), 7.79 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.46-5.17 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 4.18-3.98 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.35 (br t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.08-1.87 (m, 7H) LCMS (ESI, M+1): m/z =626.3

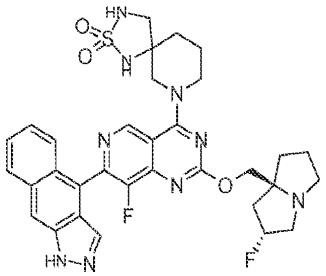
[1920] 실시예 761

[1921] 

[1922] 5-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[1923] 실시예 755에 기재된 2단계 31절차에 따라 중간체 20으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0. 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.79 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.47-5.31 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 2H), 4.49 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.14 (dt, J = 5.8, 9.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.50-2.28 (m, 4H), 2.23-1.95 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 679.4;

[1924] 실시예 762

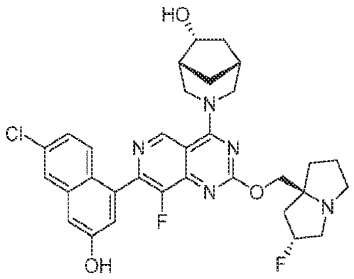


[1925]

[1926] 7-(7-(1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

[1927] 실시예 755에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 20으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.64 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29-9.23 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 5.50-5.25 (m, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.42 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.41 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 662.3

[1928] 실시예 763

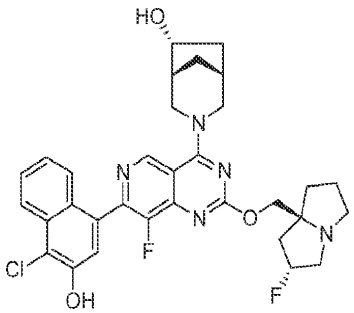


[1929]

[1930] (1R,5R,6R)-3-(7-(6-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1931] 실시예 746에 기재된 8단계 절차에 따라 2-(3-클로로페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.40 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 5.42-5.15 (m, 1H), 4.88-4.51 (m, 3H), 4.22-4.08 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.71 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.35 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.12-2.99 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.33 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.23-1.93 (m, 5H), 1.93-1.58 (m, 5H), 1.25 (br d, J = 13.2 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 608.2.

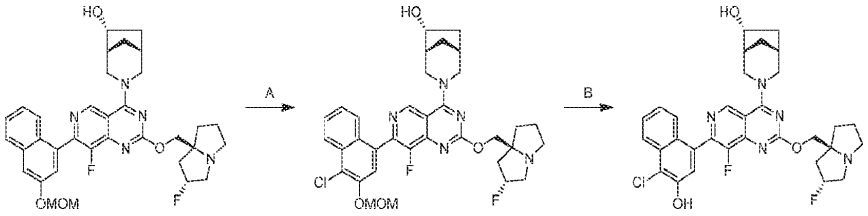
[1932] 실시예 764



[1933]

[1934] (1R,5R,6R)-3-(7-(4-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-

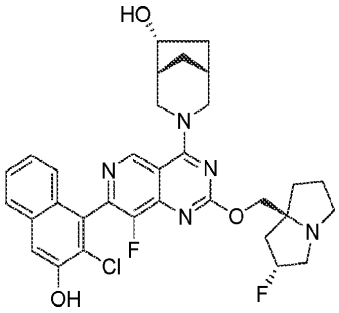
1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[1935] 

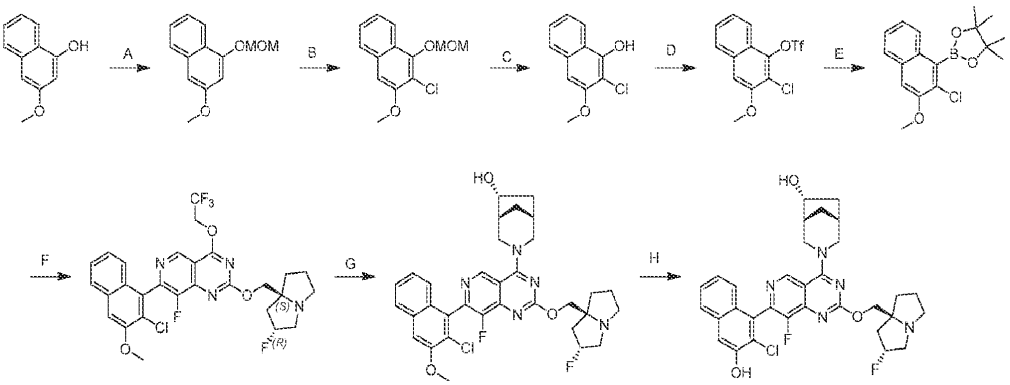
[1936] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: ACN(1.50 mL) 및 DMF(0.20 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.00 당량) 및 NCS(28.1 mg, 1.30 당량)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: 3_Phenomenex luna C18 75*30 mm*3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 34% 내지 54%, 9분)로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.83 - 10.67 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 5.65 - 5.50 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.63 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.59 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.18 (td, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.57 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 5H), 1.80 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.68 (br dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 1H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 652.4.

[1937] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(4-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: HCl/MeOH(4 M, 3.00 mL, 261 당량) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(30.0 mg, 46.0 μmol, 1.00 당량)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 14% 내지 44%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(7.81 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.74 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.61 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.15 (br dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.38 (br s, 1H), 3.21 - 2.97 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 1.94 (m, 6H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.25 (br d, J = 13.6 Hz, 1H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 608.3.

[1938] 실시예 765

[1939] 

[1940] (1R,5R,6R)-3-(7-(2-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[1941]

[1942] 단계 A. 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌: THF(100 mL) 중 3-메톡시나프탈렌-1-올(10.0 g, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(22.3 g, 3.0 당량) 및 브로모(메톡시)메탄(8.61 g, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL) 및 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 15:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(10.5 g, 82% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 219.2.

[1943] 단계 B. 2-클로로-3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌: THF(75 mL) 중 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌(7.50 g, 1.0 당량)의 용액에 질소 하에 0℃에서 n-BuLi(2.5 M, 27.5 mL, 2.0 당량) 및 테트라메틸에틸렌디아민(4.04 g, 1.0 당량)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10 mL) 중 1,1,1,2,2,2-헥사클로로에탄(16.3 g, 2.0 당량)의 용액을 상기 반응물에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 서서히 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 30:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(8.00 g, 92% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.10 (dd, J = 0.6, 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.76-3.68 (m, 3H).

[1944] 단계 C. 2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-올: DCM(20 mL) 중 2-클로로-3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌(4.00 g, 1.0 당량)의 용액에 TFA(30.8 g, 17 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산]로 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 54% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.17-8.10 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H).

[1945] 단계 D. 2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(10 mL) 중 2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-올(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TEA(970 mg, 2.0 당량) 및 Tf_2O(2.03 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 30:1)로 정제하여 표제 화합물(1.33 mg, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

[1946] 단계 E. 2-(2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란: 디옥산 (13 mL) 중 (2-클로로-3-메톡시-1-나프틸) 트리플루오로메탄설포네이트(1.33 g, 1.0 당량), 비스(피나콜라토)디보론(3.97 g, 4.0 당량), KOAc(1.15 g, 3.0 당량), 및 Pd(dppf)Cl_2(286 mg, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 30 mL)로 추출하고,

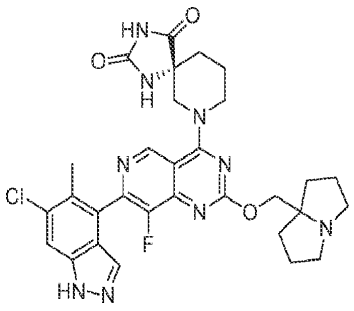
합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(590 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.52 (s, 12H).

[1947] 단계 F. 7-(2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(10 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(400 mg, 1.0 당량), 2-(2-클로로-3-메톡시-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(377 mg, 1.3 당량), CataCXium A Pd G3(66.4 mg, 0.1 당량), 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(289 mg, 53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 595.2.

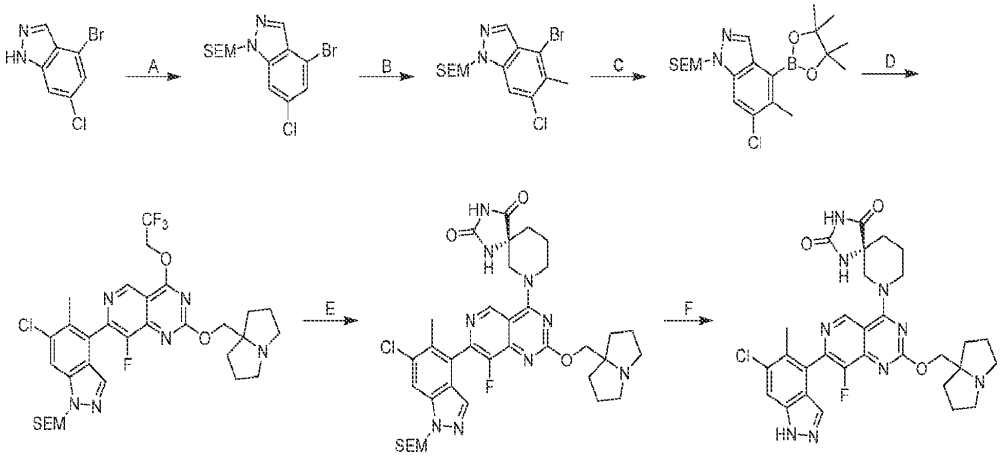
[1948] 단계 G. (1R,5R,6R)-3-(7-(2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(3 mL) 중 7-(2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(280 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(120 mg, 2.0 당량), DIPEA(182 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(240 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.3.

[1949] 단계 H. (1R,5R,6R)-3-(7-(2-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 (1R,5 R,6R)-3-(7-(2-클로로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DCM(0.5 mL) 중 BBr_3(80.5 mg, 5.0 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 포화 $NaHCO_3$ 용액(10 mL)에 붓고, EtOAc(2 × 5 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 상 A: 물(10 mM NH_4HCO_3), 상 B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 28% 내지 58%]로 정제하여 표제 화합물(7.10 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.33 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.41-5.22 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.49 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 5H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 608.4.

[1950] 실시예 766

[1951] 

[1952] (5R)-7-(7-(6-클로로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1953] 

[1954] 단계 A. 4-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: THF(200 mL) 중 4-브로모-6-클로로-1H-인다졸(15.0 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(3.89 g, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 SEM-Cl(13.0 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(15.0 g, 64% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.99 (d J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[1955] 단계 B. 4-브로모-6-클로로-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: THF(20 mL) 중 2-[(4-브로모-6-클로로-인다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란(2.0 g, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 -65℃에서 LDA(2.0 M, 4.15 mL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액에 -65℃에서 MeI(3.92 g, 5 당량)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.99 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1956] 단계 C. 6-클로로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: 톨루엔(100 mL) 중 4-브로모-6-클로로-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(5.0 g, 1.0 당량) 및 Pin_2B_2(5.07 g, 1.5 당량)의 용액에 N_2 하에 Pd(dppf)Cl_2(974 mg, 0.1 당량) 및 KOAc(3.92 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.0 g, 52% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.32 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.40 (s, 12H), 0.90-0.86 (m, 2H), -0.05 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 423.1.

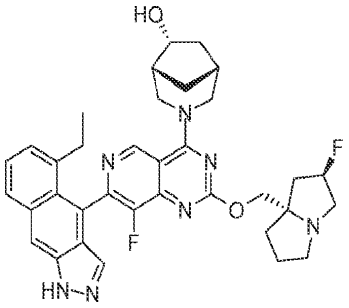
[1957] 단계 D. 7-(6-클로로-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(8.0 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(800 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(1.50 M, 3.80 mL, 3.0 당량)의 용액에 Ad_2nBup-Pd-G3(138 mg, 0.1 당량) 및 6-클로로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(1.21 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10

mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 22% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 681.1.

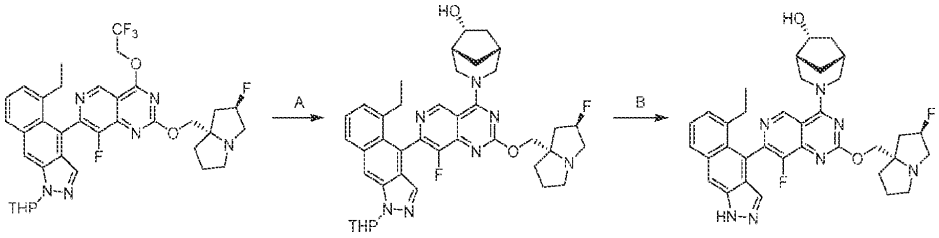
[1958] 단계 E. (5R)-7-(7-(6-클로로-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(1 mL) 중 7-(6-클로로-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 DIPEA(171 mg, 3.0 당량) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(223 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 58% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 750.2.

[1959] 단계 F. (5R)-7-(7-(6-클로로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(2 mL) 중 (5R)-7-(7-(6-클로로-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(3.08 g, 203 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(10 mM FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 10% 내지 40%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(135 mg, 75% 수율, 0.61 FA)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24-9.19 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 3H), 2.23-2.10 (m, 5H), 2.09-2.01 (m, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.2.

[1960] 실시예 767

[1961] 

[1962] (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

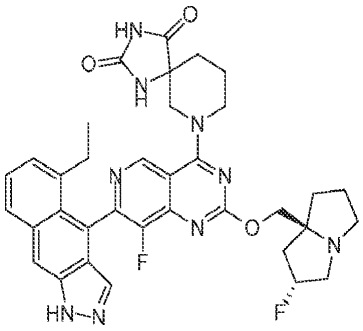
[1963] 

[1964] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(51.0 mg, 1.0 당량), (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(14.2 mg, 1.5 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)의 혼합물에 DIPEA(29.0 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제

화합물(43.0 mg, 77% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 710.5.

[1965] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1.54 g, 240 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 포화 수성 $NaHCO_3$으로 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: YMC Triart C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하여 표제 화합물(6.53 mg, 0.15 FA, 18% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.41 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49-5.29 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 3H), 3.82 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.52-2.17 (m, 8H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.48-1.17 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 626.4.

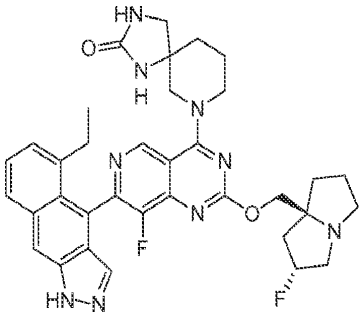
[1966] 실시예 768

[1967] 

[1968] 7-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1969] 실시예 767에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 22로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.38-5.23 (m, 1H), 4.71-4.45 (m, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.54-2.35 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 4H), 2.06-1.88 (m, 6H), 1.04-0.89 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 668.3.

[1970] 실시예 769

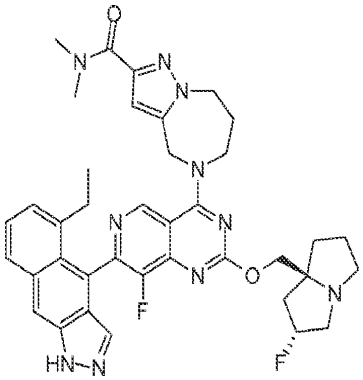
[1971] 

[1972] 7-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1973] 실시예 767에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 22로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.29 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (br

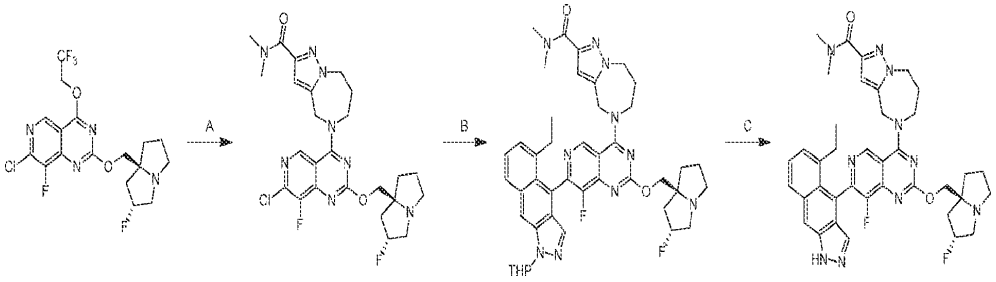
d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.49-5.26 (m, 1H), 4.53-4.10 (m, 4H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.62-3.34 (m, 5H), 3.14 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.60-2.34 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.08 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03-1.81 (m, 5H), 1.04-0.87 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 654.4.

[1974] 실시예 770



[1975]

[1976] 5-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드



[1977]

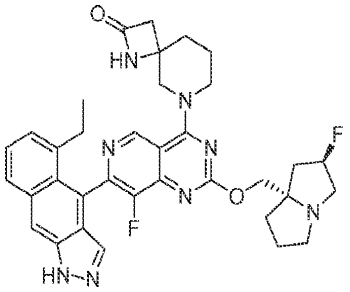
[1978] 단계 A. 5-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMF(2 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량) 및 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(171 mg, 1.2 당량)의 용액에 DIPEA(265 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 547.3.

[1979] 단계 B. 5-(7-(5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: 메톡시사이클로펜탄(1.5 mL) 중 5-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(160 mg, 1.3 당량), 5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(90.0 mg, 0.98 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 0.45 mL, 3.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 CataCXium A Pd G3(16.4 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 791.5.

[1980] 단계 C. 5-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아

제핀-2-카르복사미드: DCM(0.5 mL) 중 5-(7-(5-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(95.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1.54 g, 112 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(12.2 mg, 14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.53-5.16 (m, 3H), 4.60-4.37 (m, 6H), 3.65-3.43 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.59-2.33 (m, 6H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 707.5.

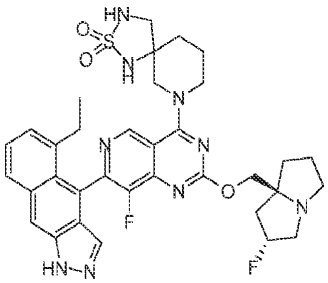
[1981] 실시예 771

[1982] 

[1983] 6-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.5]노난-2-온

[1984] 실시예 770에 기재된 3단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.28 FA)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.30 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.51-5.35 (m, 1H), 4.55-4.32 (m, 4H), 4.05 (dd, J = 8.8, 13.2 Hz, 1H), 3.98-3.79 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.79 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.57-2.36 (m, 4H), 2.27-2.12 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 4H), 0.99 (br t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 639.4.

[1985] 실시예 772

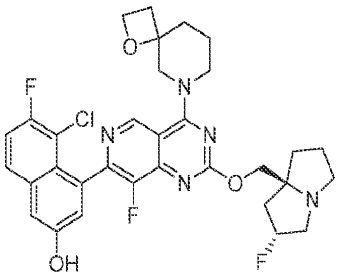
[1986] 

[1987] 7-(7-(5-에틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

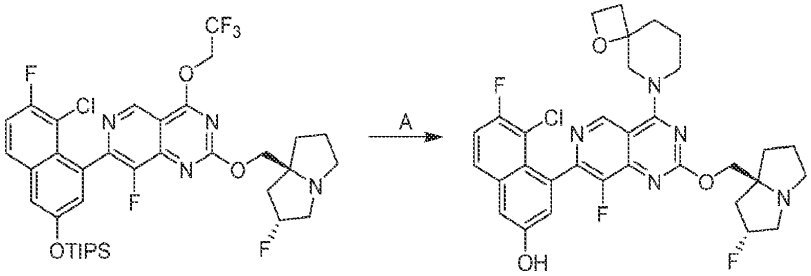
[1988] 실시예 767에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 22로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물 황색 고체(0.60 포름산 염)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.28 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.52-5.34 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 3H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.19 (br dd, J = 12.0, 18.2 Hz, 2H), 2.57-2.41 (m, 3H),

2.40-2.24 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 4H), 2.02-1.80 (m, 3H), 0.99 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 690.1.

[1989] 실시예 773

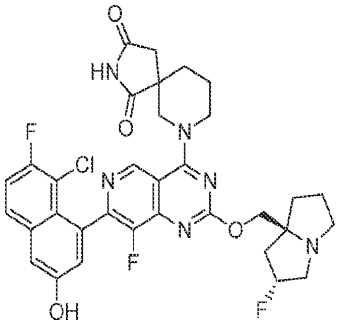
[1990] 

[1991] 5-클로로-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[1992] 

[1993] DMF(0.2 mL) 중 5-클로로-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30 mg, 1.0 당량), 1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난(11.6 mg, 2.0 당량), DIPEA(17.5 mg, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(30 mg)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(10.3 mg, 15.5% 수율)을 황색 고체(0.40 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.28 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.60-8.44 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.57-5.28 (m, 1H), 4.77-4.58 (m, 2H), 4.57-4.36 (m, 4H), 3.81 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73-3.38 (m, 4H), 3.22 (br s, 1H), 2.61-2.33 (m, 4H), 2.28 (br s, 2H), 2.15 (br d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.08-1.87 (m, 3H), 1.82 (br d, J = 8.4 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 626.4.

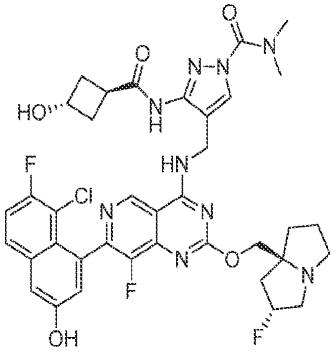
[1994] 실시예 774

[1995] 

[1996] 7-(7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-1,3-디온

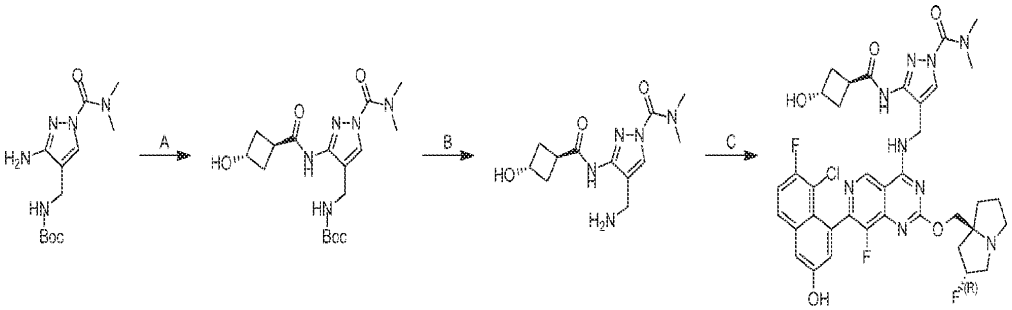
[1997] 실시예 773에 기재된 절차에 따라 중간체 24로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.08-9.01 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.42-5.21 (m, 1H), 4.71-4.54 (m, 3H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 3.97-3.75 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 3H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 5H), 2.03-1.83 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 667.2.

[1998] 실시예 775



[1999]

[2000] 4-(((7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-((1r,3S)-3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드



[2001]

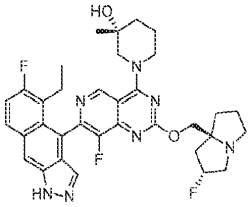
[2002] 단계 A. tert-부틸 ((1-(디메틸카르바모일)-3-((1r,3r)-3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트: DMF(9 mL) 중 tert-부틸 ((3-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(300 mg, 1.0 당량) 및 (1r,3r)-3-하이드록시사이클로부탄카르복실산(184 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 TEA(321 mg, 3.0 당량) 및 T3P(1.01 g, EtOAc 중 50% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 32% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6) δ = 7.94-7.83 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 5.26-5.10 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.84 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.11 (br s, 6H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.38-1.37 (m, 9H).

[2003] 단계 B. 4-(아미노메틸)-3-((1r,3r)-3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: ACN(0.6 mL) 중 tert-부틸 ((1-(디메틸카르바모일)-3-((1r,3r)-3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(130 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 HCl · 디옥산(4 M, 1.28 mL, 15 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(108 mg, 미정제물, HCl)을 황색 오일로서 수득하였다.

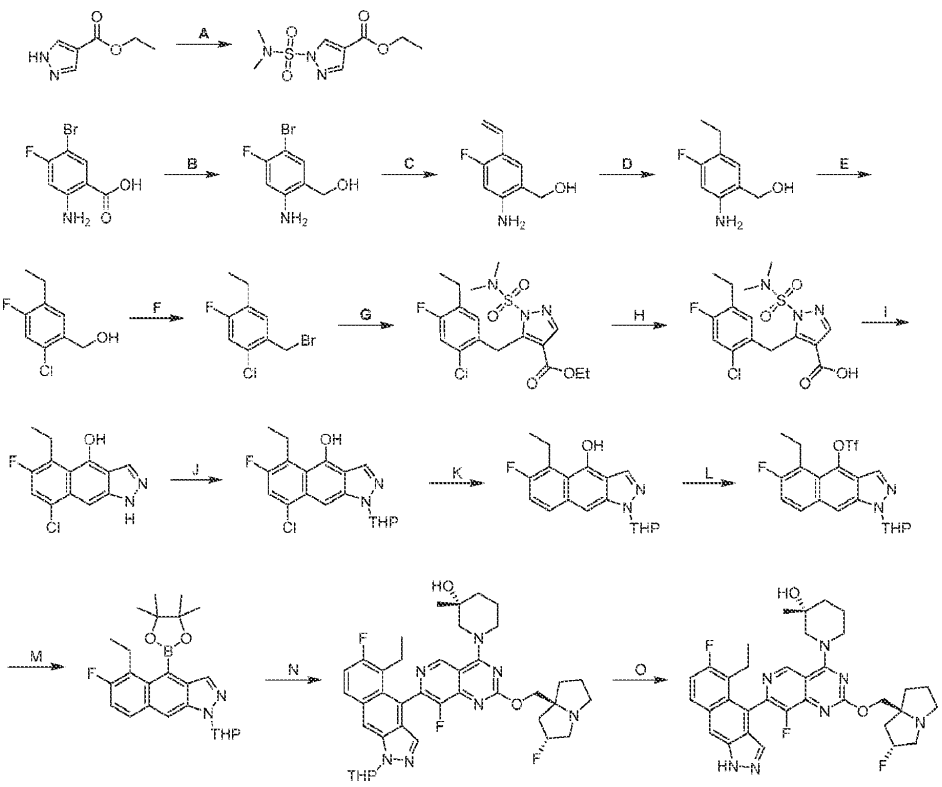
[2004] 단계 C. 4-(((7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-((1r,3S)-3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: ACN(0.5 mL) 및 DMF(0.5 mL) 중 7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(64 mg, 1.0 당량) 및 4-(아미노메틸)-3-((1r,3r)-3-하이드록시사이클로부탄카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드(108 mg, 4.0 당량, HCl)의 혼합물에 K_3PO_4(144 mg, 8.0 당량) 및 4 Å 분자체(40 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; SFC: > 99% ee, 컬럼:Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 구배 용출: CO_2 중 5% 내지 40% MeOH(40.05%

DEA); 3 mL/분; 220 nm; t_R: 1.579분; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6 δ = 10.29-10.20 (m, 1H), 10.09-9.99 (m, 1H), 9.31-9.26 (m, 1H), 9.25-9.18 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.42-5.23 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.12 (br s, 6H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.96-1.75 (m, 4H); ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6 + 산화중수소-d_2) δ = 9.26-9.21 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.42-5.24 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.09 (br s, 6H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.96-1.75 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 디메틸설폭사이드-d_6 + 산화중수소-d_2) δ = -114.879, -140.224, -172.016; LCMS (ESI, M+1): m/z = 780.1.

[2005] 실시예 776

[2006] 

[2007] (3R)-1-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2008] 

[2009] 단계 A: 에틸 1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트: MeCN(1500 mL) 중 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트(150 g, 1.0 당량) 및 DABCO(132 g, 1.1 당량)의 용액에 20℃에서 N,N-디메틸설파모일 클로라이드(169 g, 1.1 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 40℃에서 농축하였다. 혼합물을 물(800 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(550 g, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 248.0.

[2010] 단계 B: (2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)메탄올: THF(1000 mL) 중 2-아미노-5-브로모-4-플루오로벤조산(90.0 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $BH_3 \cdot Me_2S$(115 mL, 10 M, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 MeOH(700 mL)를 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 농축하고, EtOAc(300 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(92.0 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2011] 단계 C. (2-아미노-4-플루오로-5-비닐페닐)메탄올: 디옥산(1500 mL), H_2O(500 mL) 중 (2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)메탄올(170 g, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(259 g, 2.5 당량) 및 Cs_2CO_3(755 g, 3.0 당량)의 혼합물에 비스-트리페닐포스핀-팔라듐(II) 클로라이드(28.3 g, 0.050 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(900 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(400 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:3)로 정제하여 표제 화합물(124 g, 96% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-17): m/z = 150.0.

[2012] 단계 D. (2-아미노-5-에틸-4-플루오로페닐)메탄올: MeOH(900 mL) 중 (2-아미노-4-플루오로-5-비닐페닐)메탄올(93.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 질소 분위기 하에 Pd/C(4.5 g, 5% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(52.8 g, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-17): m/z = 152.0.

[2013] 단계 E. (2-클로로-5-에틸-4-플루오로페닐)메탄올: MeCN(1000 mL), H_2O(500 mL) 및 HCl(258 mL, 12 M, 7.0 당량) 중 (2-아미노-5-에틸-4-플루오로페닐)메탄올(75.0 g, 1.0 당량)의 냉각 용액에 H_2O(250 mL) 중 $NaNO_2$(36.7 g, 1.2 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물에 CuCl(263 g, 6.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeCN을 제거하였다. 혼합물을 여과하여 잔류물을 제거하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1)로 정제하여 표제 화합물(28.9 g, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M-17): m/z = 171.0.

[2014] 단계 F. 1-(브로모메틸)-2-클로로-5-에틸-4-플루오로벤젠: DCM(100 mL) 및 PBr_3(43.1 g, 2.0 당량) 중 (2-클로로-5-에틸-4-플루오로페닐)메탄올(15.0 g, 1.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 × 50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(10.8 g, 51% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H).

[2015] 단계 G. 에틸 5-(2-클로로-5-에틸-4-플루오로벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트: THF(50 mL) 중 1-(브로모메틸)-2-클로로-5-에틸-4-플루오로벤젠(6.89 g, 1.0 당량)의 용액에 -78℃에서 0.5시간 동안 LDA(18.1 mL, 2 M, 1.3 당량) 및 HMPA(6.49 g, 1.3 당량)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물에 4-(1-에톡시비닐)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(5.61 g, 0.80 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 20℃까지 가온하고, 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: YMC Triart C18 250 × 50 mm × 7 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 20분에 걸쳐 55% 내지 75%)로 정제하여 표제 화합물(5.28 g, 43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 418.0.

[2016] 단계 H. 5-(2-클로로-5-에틸-4-플루오로벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산: 디옥산(50 mL)

및 H_2O(50 mL) 중 에틸 5-(2-클로로-5-에틸-4-플루오로벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(5.70 g, 1.0 당량)의 혼합물에 NaOH(10.9 g, 20 당량)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 희석하고 분리하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(7.5 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 389.9.

[2017] 단계 I. 8-클로로-5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-올: CF_3SO_3H(44 mL) 중 5-(2-클로로-5-에틸-4-플루오로벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산(4.40 g, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 100 × 30 mm × 5 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 8분에 걸쳐 19% 내지 49%)로 정제하여 표제 화합물(1.17 g, 39% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 264.8.

[2018] 단계 J: 8-클로로-5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올: THF(20 mL) 중 8-클로로-5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-올(1.80 g, 1.0 당량) 및 DHP(1.14 g, 2.0 당량)의 용액에 $TsOH \cdot H_2O$(12.9 mg, 0.010 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 × 5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M-83): m/z = 265.0.

[2019] 단계 K: 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올: MeOH(50 mL) 중 8-클로로-5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올(2.90 g, 1.0 당량) 및 $NaHCO_3$(2.10 g, 3.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(1.0 g, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(40 mL)로 희석하였다. 혼합물을 25℃에서 농축하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 × 40 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 25℃에서 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(2.2 g, 84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M-83): m/z = 231.0.

[2020] 단계 L: 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(20 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올(1.10 g, 1.0 당량), DIPEA(1.81 g, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)의 용액에 -40℃에서 Tf_2O(1.97 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 × 30 mL)로 희석하고, EtOAc 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 25℃에서 농축하고, 컬럼(Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1 내지 5:1)으로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M-83): m/z = 362.7.

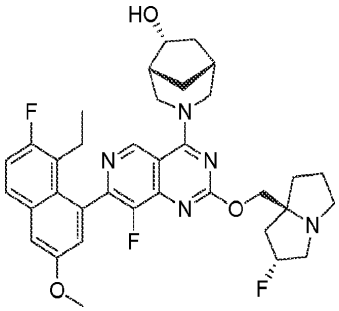
[2021] 단계 M: 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: MeCN(10 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(800 mg, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.29 g, 10 당량) 및 TEA(544 mg, 3.0 당량)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(131 mg, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 × 15 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 × 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 425.2.

[2022] 단계 N: (3R)-1-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 메톡시사이클로펜탄(2 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(112 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3(16.1 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 × 5 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 × 5 mL)으로

추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(68 mg, 42% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 716.5.

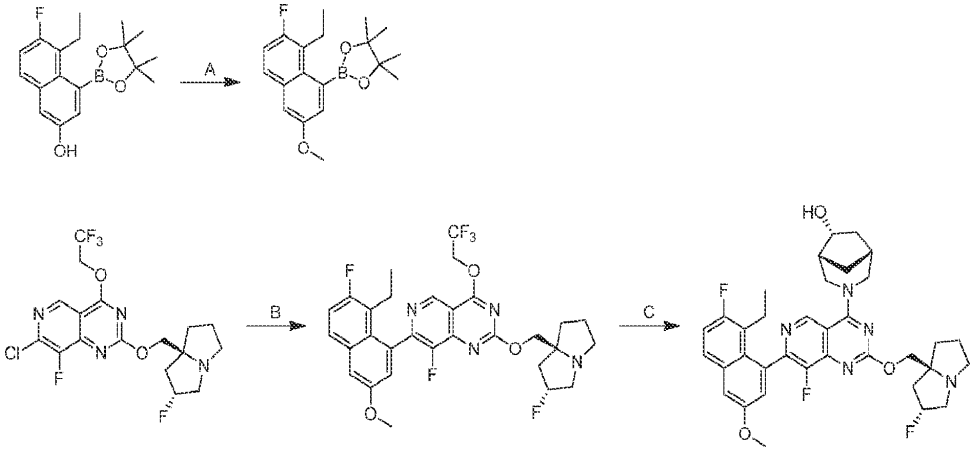
[2023] 단계 0: (3R)-1-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(0.6 mL) 중 (3R)-1-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(35.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(924 mg, 166 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 농축하였다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH 약 7로 조정하고, 디클로로메탄(2 × 3 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 10분에 걸쳐 18% 내지 48%)로 정제하여 표제 화합물(9.78 mg, 31% 수율, TFA)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.66-5.48 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.42 (br t, J = 14.8 Hz, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.74-3.57 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.80-2.56 (m, 3H), 2.49-2.28 (m, 4H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92-0.81 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =632.3.

[2024] 실시예 777



[2025]

[2026] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[2027]

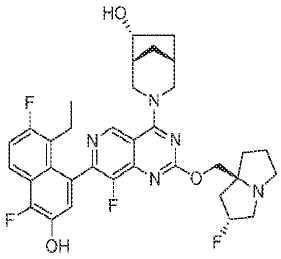
[2028] 단계 A. 2-(8-에틸-7-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란: MeOH(50 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(5.0 g, 1.0 당량)의 용액에 30분의 기간 동안 디아조메틸(트리메틸)실란(2 M, 23.7 mL, 3.0 당량)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 50:1]로 정제하여 표제 화합물(4.50 g, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.72-7.54 (m, 1H), 7.40-6.99 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 1.42 (br s,

12H), 1.25-1.26 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 331.3

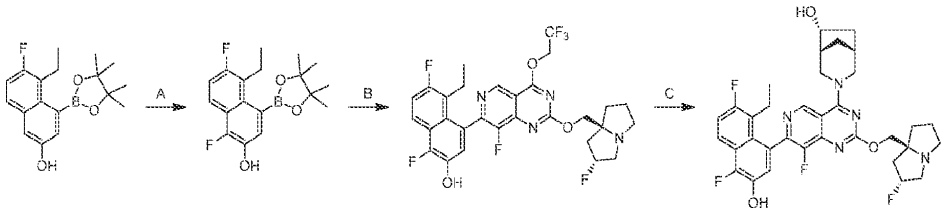
[2029] 단계 B. 7-(8-에틸-7-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(100 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(4.50 g, 1.0 당량), Cs_2CO_3(1.5 M, 20.5 mL, 3.0 당량), 2-(8-에틸-7-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(4.06 g, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시킨 다음, Ad_2nBuP-Pd-G3(747 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.0 g, 46% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 607.1

[2030] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(5 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-메톡시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.50 g, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(472 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIPEA(959 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Kromasil Eternity XT 250 × 80 mm × 10 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 20분에 걸쳐 50% 내지 80%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(1.50 g, 95% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.37-5.23 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.2.

[2031] 실시예 778

[2032] 

[2033] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-4,7-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

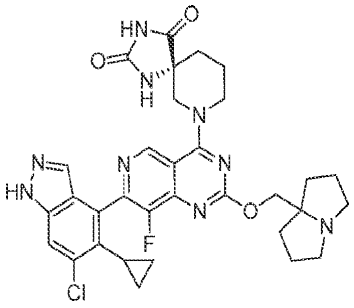
[2034] 

[2035] 단계 A. 5-에틸-1,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올: MeCN(15 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(1.50 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 Select F(1.68 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(650 mg, 40% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.06 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 3.03 (dq, J = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 12H), 1.21-1.15 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 334.9.

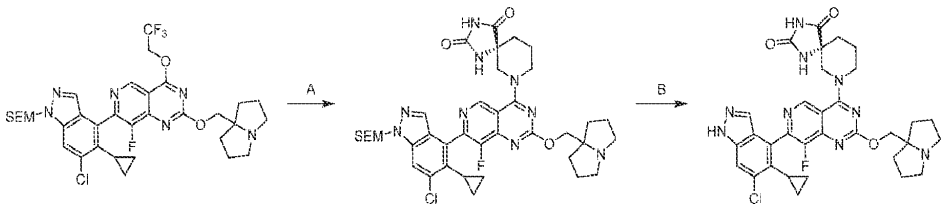
[2036] 단계 B. 5-에틸-1,6-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 메톡시사이클로펜탄(3 mL) 및 H_2O(0.75 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량), 5-에틸-1,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(343 mg, 1.5 당량), CataCXium A Pd G3(49.8 mg, 0.10 당량) 및 Cs_2CO_3(668 mg, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 질소 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(3 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(80.0 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 611.3.

[2037] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-4,7-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-1,6-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(80.0 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(25.0 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIPEA(371 mg, 22 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하고, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물($NH_3 \cdot H_2O$)-ACN]; B%: 22% 내지 52%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(23.8 mg, 28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 14.4 Hz, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.46 (br dd, J = 13.2, 16.8 Hz, 1H), 3.30-3.16 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.55-2.11 (m, 8H), 2.04-1.75 (m, 5H), 1.40 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 0.91-0.69 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.4.

[2038] 실시예 779

[2039] 

[2040] (5R)-7-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

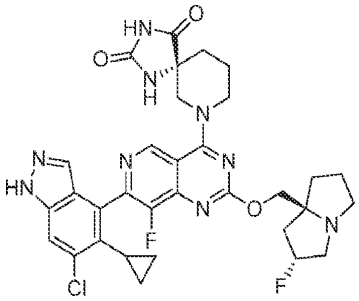
[2041] 

[2042] 단계 A. (5R)-7-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(0.5 mL) 중 7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(60.0 mg, 1.0 당량) 및 (5R)-1,3,9-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(43.1 mg, 3.0 당량)의 용액에 DIPEA(32.9 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]에 이어서 분취용 HPLC[Phenomenex C18 75 × 30 mm

× 3 μm; A: 물(10 mM FA), B: ACN, 7분에 걸쳐 2% 내지 32%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(50.0 mg, 76% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 776.3.

[2043] 단계 B. (5R)-7-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(0.25 mL) 중 (5R)-7-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.93 g, 1.25 mL, 262 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(10 mM FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(11.4 mg, 26% 수율)을 회백색 고체(0.61 포름산 염)로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 3H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.17-1.93 (m, 10H), 0.97-0.86 (m, 1H), 0.70-0.53 (m, 1H), 0.35-0.24 (m, 1H), 0.17-0.02 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 646.2.

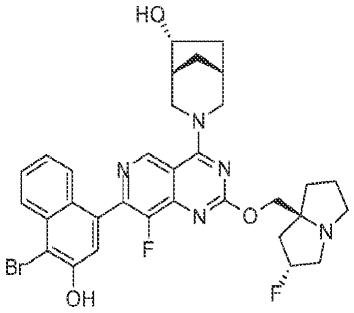
[2044] 실시예 780

[2045] 

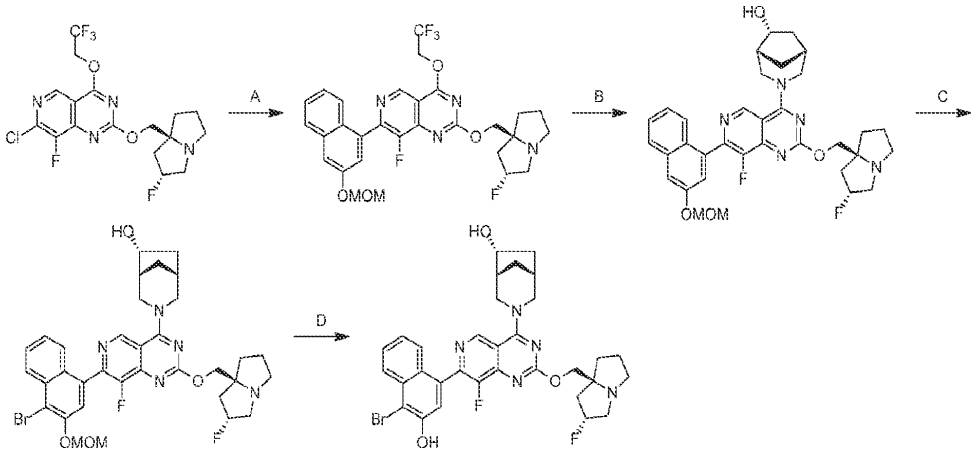
[2046] (5R)-7-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[2047] 실시예 779에 기재된 2단계 절차에 따라 중간체 25로부터 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.38FA)로서 생성하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.47 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 4H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.53-2.33 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.03-0.80 (m, 1H), 0.69-0.50 (m, 1H), 0.34-0.19 (m, 1H), 0.10-0.06 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 664.2.

[2048] 실시예 781

[2049] 

[2050] (1R,5R,6R)-3-(7-(4-브로모-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2051] 

[2052] 단계 A. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(50 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.00 g, 2.28 mmol, 1.0 당량) 및 2-[3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(859 mg, 2.73 mmol, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 CataCxium A Pd G3(166 mg, 228 μmol, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 4.56 mL, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(25 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL × 1)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 HPLC[0.1% $NH_3 \cdot H_2O$]로 정제하여 표제 화합물(640 mg, 1.02 mmol, 44% 수율, 94% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = '591.4.

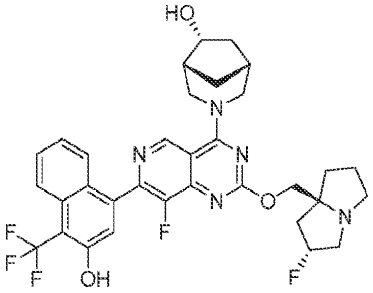
[2053] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1.92 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(640 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(266 mg, 1.5 당량, HCl)의 용액에 DIPEA(700 mg, 5.0 당량) 및 4 Å MS(256 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 HPLC[0.1% FA 조건]로 정제하여 표제 화합물(480 mg, 71% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.5.

[2054] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(7-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(2 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온(55.5 mg, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 희석하고, EtOAc(15 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL × 1)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 24% 내지 54%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 30.6 μmol, 18% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 696.2.

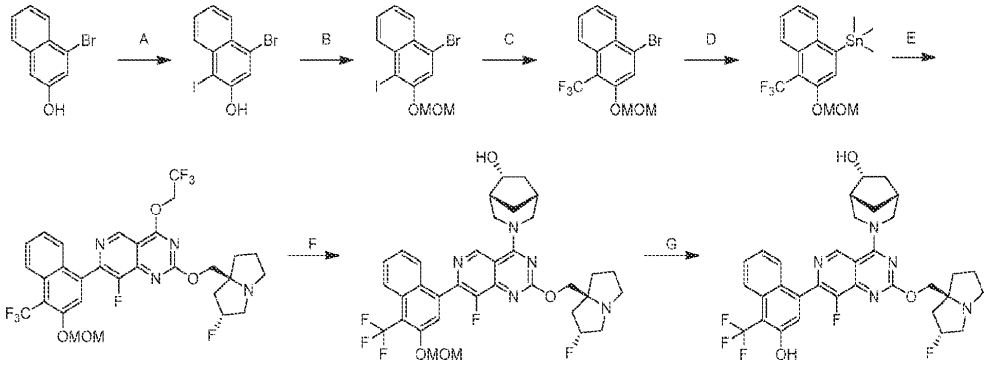
[2055] 단계 D. (1R,5R,6R)-3-(7-(4-브로모-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: HCl/MeOH(2 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(22 mg, 31.6 μmol, 1.0 당량)의 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeCN(5 mL)에 용해시켰다. pH를 고체 $NaHCO_3$으로 7로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 13% 내지 43%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 11.3 μmol, 35% 수율, 99% 순도, 0.15 FA)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (s,

1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.57 - 5.30 (m, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.63 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 2H), 4.17 (br dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.74 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.38 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (br s, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 1.87 (m, 6H), 1.78 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.25 (br d, J = 14.0 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+3): m/z = 652.0, 654.0.

[2056] 실시예 782

[2057] 

[2058] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2059] 

[2060] 단계 A. 4-브로모-1-요오도나프탈렌-2-올: 아세트산(1.0 mL) 중 4-브로모나프탈렌-2-올(100 mg, 448.30 μmol, 1 당량)의 용액에 NIS(151 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1% 포름산)/아세토니트릴) 0% 내지 100%]로 정제하여 4-브로모-1-요오도나프탈렌-2-올(50.0 mg, 32% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.43 (s, 1H).

[2061] 단계 B. 4-브로모-1-요오도-2-(메톡시메톡시)나프탈렌: 디클로로메탄(2.0 mL) 중 4-브로모-1-요오도-나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(111 mg, 3.0 당량)의 용액에 브로모(메톡시)메탄(71.6 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 89% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.28 - 8.13 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

[2062] 단계 C. 4-브로모-2-(메톡시메톡시)-1-(트리플루오로메틸)나프탈렌: N,N-디메틸아세트아미드(2.0 mL) 중 4-브로모-1-요오도-2-(메톡시메톡시)나프탈렌(100 mg, 1.0 당량) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-플루오로설포닐-아세테이트(978 mg, 20 당량)의 용액에 CuI(485 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1)로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 59% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.27

(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).

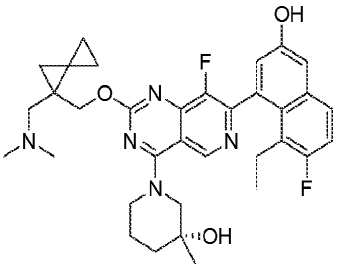
[2063] 단계 D. (3-(메톡시메톡시)-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)트리메틸스탄난: 톨루엔(2.0 mL) 중 4-브로모-2-(메톡시메톡시)-1-(트리플루오로메틸)나프탈렌(50 mg, 1.0 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(17.2 mg, 0.10 당량)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 트리메틸(트리메틸스타닐)스탄난(0.990 g, 20 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(5 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO2, DCM: PE 0:1)에 의한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.00 mg, 3.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.41 - 8.21 (m, 1H), 7.78 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 5.58 - 5.21 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 0.73 - 0.32 (m, 9H)

[2064] 단계 E. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(20 mL) 중 [3-(메톡시메톡시)-4-(트리플루오로메틸)-1-나프틸]-트리메틸-스탄난(477 mg, 1.0 당량), 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량), CuI(86.8 mg, 0.40 당량)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(83.4 mg, 0.10 당량) 및 (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌(142 mg, 228 μmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1% 포름산)/아세토니트릴) 0% 내지 100%]로 정제하여 표제 화합물(170 mg, 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 659.2

[2065] 단계 F. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: N,N-디메틸포름아미드(1.5 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(150 mg, 1.0 당량), (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(57.9 mg, 2.0 당량)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(147 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(0.1% 포름산)/아세토니트릴) 0% 내지 100%]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z =686.1

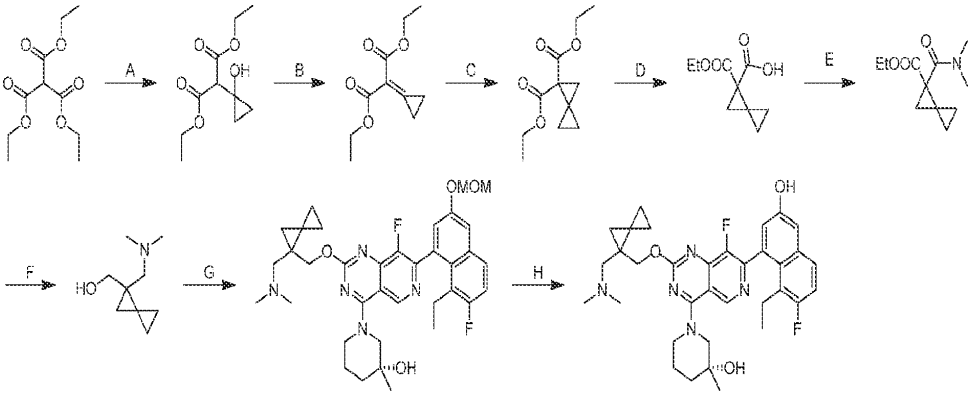
[2066] 단계 G. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(110 mg, 160.42 μmol, 1 당량) 및 HCl·MeOH(4 M, 1.10 mL, 27.43 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA); B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하여 표제 화합물(36.4 mg, 35% 수율, 0.74 HCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.09 (s, 1H), 8.16 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.50 - 5.30 (m, 1H), 5.12 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.85 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.39 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.89 (br dd, J = 1.6, 14.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 3H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.70 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.21 (br d, J = 14.8 Hz, 1H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.2.

[2067] 실시예 783



[2068]

[2069] (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)스피로[2.2]펜탄-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2070]

[2071] 단계 A. 디에틸 2-(1-하이드록시사이클로프로필)말로네이트: THF(200 mL) 중 트리에틸 메탄트리카르복실레이트(25.0 g, 1.0 당량) 및 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(12.2 g, 0.4 당량)의 혼합물에 EtMgBr(3 M, 7.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl 용액(4 M, 500 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(500 mL)로 추출하고, 염수(500 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0** 내지 **3:1**]로 정제하여 표제 화합물(6.1 g, 26% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.26-4.17 (m, 4H), 3.86-3.69 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.65-0.58 (m, 2H).

[2072] 단계 B. 디에틸 2-사이클로프로필리덴말로네이트: DCM(60.0 mL) 중 디에틸 2-(1-하이드록시사이클로프로필)말로네이트(6.0 g, 1.0 당량) 및 TEA(15.7 g, 7.0 당량)의 혼합물에 메틸설포닐 메탄설포네이트(7.7 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(50 mL)에 붓고, DCM(20 mL × 2)으로 추출하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0** 내지 **4:1**]로 정제하여 표제 화합물(1.9 g, 43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.31-4.28 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 1.35-1.31 (m, 6H).

[2073] 단계 C. 디에틸 스피로[2.2]펜탄-1,1-디카르복실레이트: DMSO(20 mL) 중 트리메틸설폭소늄 요오다이드(3.2 g, 1.5 당량)의 용액에 NaH(575 mg, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 디에틸 2-사이클로프로필리덴말로네이트(1.9 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 수성 NH_4Cl 용액(30 mL)으로 켄칭하고, 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL × 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0** 내지 **4:1**]로 정제하여 표제 화합물(680 mg, 33% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, x클로로포름-d) δ = 4.29-4.18 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.31-1.26 (m, 6H), 1.10-1.01 (m, 4H).

[2074] 단계 D. 1-(에톡시카르보닐)스피로[2.2]펜탄-1-카르복실산: EtOH(6 mL) 중 디에틸 스피로[2.2]펜탄-1,1-디카르

복실레이트(630 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 수성 NaOH 용액(1 M, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 pH = 2로 조정하고, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 합한 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(480 mg, 88% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.40 -4.20 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.22-1.01 (m, 4H).

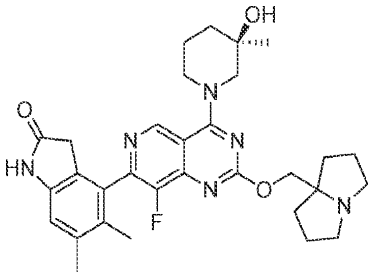
[2075] 단계 E. 에틸 1-(디메틸카르바모일)스피로[2.2]펜탄-1-카르복실레이트: DCM(3 mL) 중 1-(에톡시카르보닐)스피로[2.2]펜탄-1-카르복실산(200 mg, 1.0 당량), N-메틸메탄아민(177 mg, 2.0 당량, HCl 염) 및 HATU(826 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 DIEA(702 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(3 mL)에 붓고, EtOAc(6 mL)로 추출하고, 염수(3 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1** 내지 **1:1**]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 87% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 3H), 1.15-0.88 (m, 4H).

[2076] 단계 F. (1-((디메틸아미노)메틸)스피로[2.2]펜탄-1-일)메탄올: THF(1 mL) 중 에틸 1-(디메틸카르바모일)스피로[2.2]펜탄-1-카르복실레이트(150 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 $LiAlH_4$(135 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 포화 Na_2SO_4(3 mL)를 첨가하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(100 mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2077] 단계 G. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)스피로 [2.2]펜탄-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(2 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(395 mg, 1.0 당량) 및 (1-((디메틸아미노)메틸)스피로 [2.2]펜탄-1-일)메탄올(180 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 NaHMDS(1 M, 897 μL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl 용액(10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc(20 mL)로 추출하고, 염수(10 mL × 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 23% 내지 53%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(38 mg, 10% 수율, HCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.23 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.92-4.65 (m, 1H), 4.49 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.42-4.16 (m, 2H), 4.12-3.92 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.33 (br s, 2H), 2.28-2.09 (m, 9H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.82-1.42 (m, 4H), 1.27-1.06 (m, 4H), 0.93-0.41 (m, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.1.

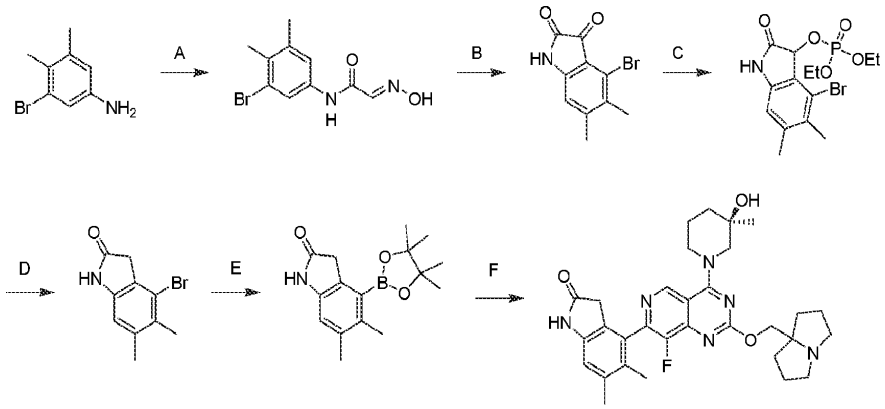
[2078] 단계 H. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)스피로[2.2]펜탄-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl · MeOH(4 M, 1 mL, 68.2 당량) 중 (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)스피로 [2.2]펜탄-1-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(38.0 mg, 1.0 당량)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(5 mL)으로 세척하고, EtOAc(5 mL × 2)로 추출하고, 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(10.7 mg, 29% 수율, 0.78 HCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (dd, *J* = 4.2, 6.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.78-4.52 (m, 3H), 4.46-4.26 (m, 2H), 3.74-3.54 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 2H), 2.88-2.63 (m, 7H), 2.62-2.38 (m, 1H), 2.35-2.06 (m, 2H), 1.98-1.69 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 5H), 1.14-0.71 (m, 7H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 604.4.

[2079] 실시예 784



[2080]

[2081] 4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디메틸인돌린-2-온



[2082]

[2083] 단계 A. (E)-N-(3-브로모-4,5-디메틸페닐)-2-(하이드록시이미노)아세트아미드: 에틸 알코올(200 mL) 및 H_2O(200 mL) 중 3-브로모-4,5-디메틸-아닐린(10.0 g, 1.0 당량), 2,2,2-트리클로로에탄-1,1-디올(9.92 g, 1.2 당량), Na_2SO_4(28.4 g, 20.3 mL, 4.0 당량) 및 $NH_2OH \cdot HCl$(5.21 g, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, FA 조건]로 정제하여 표제 화합물(7.50 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2084] 단계 B. 4-브로모-5,6-디메틸인돌린-2,3-디온: H_2O(32 mL) 중 (E)-N-(3-브로모-4,5-디메틸페닐)-2-(하이드록시이미노)아세트아미드(8.00 g, 1.0 당량) 및 H_2SO_4(18.1 M, 20 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 수산화암모늄으로 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% FA]로 정제하여 표제 화합물(2.00 g, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 254.0.

[2085] 단계 C. 4-브로모-5,6-디메틸-2-옥소인돌린-3-일 디에틸 포스페이트: 아세토니트릴(2.0 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-인돌린-2,3-디온(270 mg, 1.0 당량), 1-에톡시포스포노일옥시에탄(176 mg, 1.2 당량)의 용액에 Na_2CO_3(11.3 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분쇄에 의해 정제하여 표제 화합물(290 mg, 70% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 392.0.

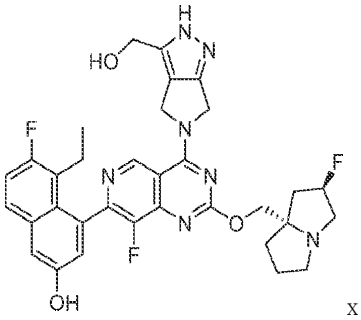
[2086] 단계 D. 4-브로모-5,6-디메틸인돌린-2-온: 아세토니트릴(1.0 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 (4-브로모-5,6-디메틸-2-옥소-인돌린-3-일)디에틸 포스페이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 요오드화수소산(572 mg, 57% 순도, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분쇄에 의해 정제하여 표제 화합물(100 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI,

M+1): m/z = 240.0

[2087] 단계 E. 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온: 디옥산(10 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-인돌린-2-온(500 mg, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.06 g, 2.0 당량), KOAc(613 mg, 3.0 당량)의 용액에 PCy3 Pd G2(123 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 물(FA); B: ACN, B%: 0% 내지 75%, 25분]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 288.1

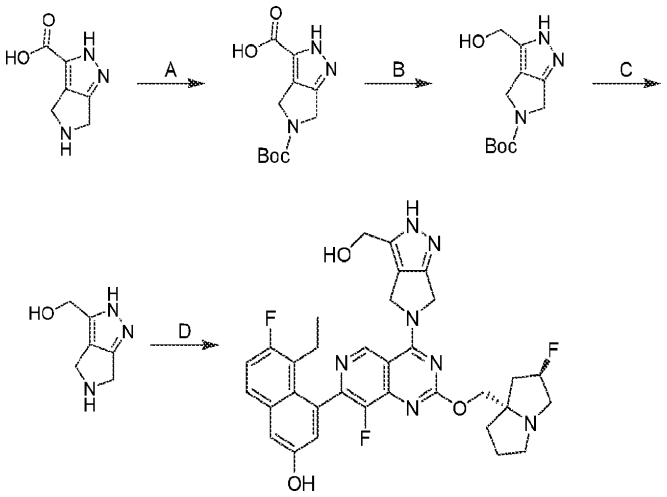
[2088] 단계 F. 4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5,6-디메틸인돌린-2-온: 톨루엔(3 mL) 중 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온(160 mg, 1.5 당량), (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(162 mg, 1.0 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3(27.1 mg, 0.10 당량) 및 K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Welch Ultimate XB-SiOH 250 × 50 × 10 um; A: 헥산; B: EtOH, B%: 15분에 걸쳐 5% 내지 45%] 및 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; A: 물(FA); B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 10% 내지 40%]로 정제하여 표제 화합물(22.5 mg, 11% 수율, 0.84 HCOOH 염)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.33 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 3H), 3.51 - 3.32 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.58 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 6H), 2.08 - 2.00 (m, 4H), 1.94 - 1.69 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 561.4

[2089] 실시예 785

[2090] 

x

[2091] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(3-(하이드록시메틸)피롤로[3,4-c]피라졸-5(2H,4H,6H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



[2092]

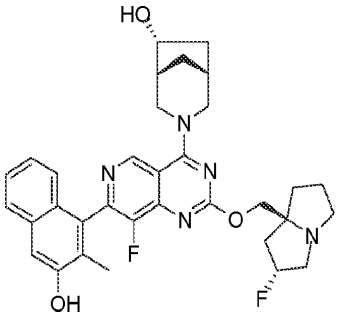
[2093] 단계 A: 5-(tert-부톡시카르보닐)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산: DCM(2.00 mL) 중 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산(40.0 mg, 1.0 당량) 및 TEA(79.3 mg, 3.0 당량)의 용액에 Boc_2O(85.5 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[**FA 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 21% 내지 51%, 10분**]로 정제하여 표제 화합물(35.0 mg, 53% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 198.0.

[2094] 단계 B: tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(2H)-카르복실레이트: THF(20.0 mL) 중 5-(tert-부톡시카르보닐)-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 $BH_3 \cdot Me_2S$(10 M, 197 μL, 5.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 **메탄올(1**.0 mL)로 켄칭하고, **물(20.0** mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트**(20.0** mL **× 2)**로 추출하고, **염수(20.0** mL)로 세척하고, **무수 황산나트륨** 상에서 건조시키고, 여과하고, 분취용 HPLC**[TFA 조건; 컬럼: 3_Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 19% 내지 39%, 9분**]로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 64% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 240.1.

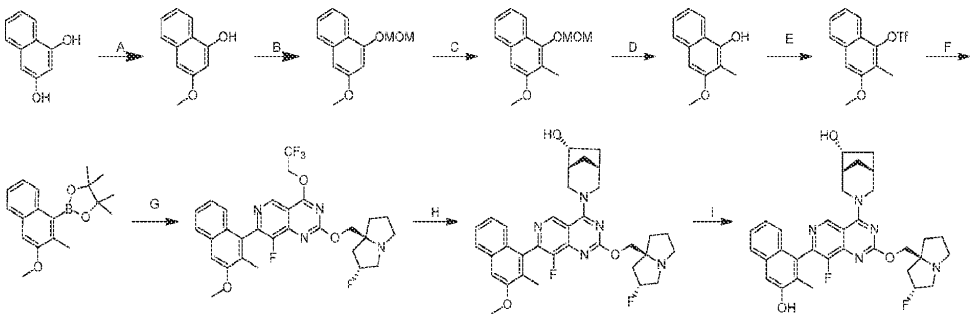
[2095] 단계 C: (2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-일)메탄올: DCM(0.75 mL) 중 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(2H)-카르복실레이트(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(50.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 140.1.

[2096] 단계 D: 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(3-(하이드록시메틸)피롤로[3,4-c]피라졸-5 (2H,4H,6H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(5.0 mL) 중 (2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-일)메탄올(50.0 mg, 3.0 당량), K_3PO_4(254 mg, 10.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 용액에 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(71.0 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물**(50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5**0.0** mL **× 2)**로 추출하고, **염수(50**.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[**염기성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 27% 내지 57%, 9분**]로 정제하여 표제 화합물(12.5 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.43 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.41-5.07 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 4.66-4.51 (m, 1H), 4.47-4.25 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.53-1.90 (m, 8H), 0.80 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 632.3.

[2097] 실시예 786

[2098] 

[2099] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-2-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2100] 

[2101] 단계 A. 3-메톡시나프탈렌-1-올: 메탄올(750 mL) 중 나프탈렌-1,3-디올(50.0 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·MeOH(4 M, 750 mL)를 적가하였다. 혼합물을 15℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 0℃에서 수성 3 M NaOH로 7로 조정하였다. 혼합물을 농축하고, 물(1 L)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(38.0 g, 70% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[2102] 단계 B. 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌: 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 3-메톡시나프탈렌-1-올(12.5 g, 1.0 당량) 및 N-에틸-N,N-디이소프로필아민(21.7 g, 2.3 당량)의 용액에 0℃에서 브로모(메톡시)메탄(10.5 g, 1.2 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 40 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 20:1]로 정제하여 표제 화합물(44.2 g, 92% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 1.2, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

[2103] 단계 C. 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)-2-메틸나프탈렌: 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)나프탈렌(3.00 g, 1.0 당량) 및 N,N,N',N'-테트라메틸에탄-1,2-디아민(1.61 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 5분의 기간에 걸쳐 n-BuLi(2.5 M, 11 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. CH_3I(3.90 g, 2.0 당량)를 0℃에서 2분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 0:1 내지 20:1]로 정제하여 표제 화합물(2.80 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

[2104] 단계 D. 3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-올: ACN(7 mL) 중 3-메톡시-1-(메톡시메톡시)-2-메틸나프탈렌(1.40 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·디옥산(4 M, 14 mL, 9.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(15 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 0:1 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 44% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 189.2.

[2105] 단계 E. 3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트: 디클로로메트한(8 mL) 중 3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-올(1.00 g, 1.0 당량) 및 N-에틸-N,N-디이소프로필아민(2.06 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 트리플루오로메틸설폰산 무수물(2.25 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 디클로로메트한(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 20:1]로 정제하여 표제 화합물(1.50 g 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.89 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[2106] 단계 F. 2-(3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란: 디옥산(8 mL) 중 3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트(700 mg, 1.0 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(2.22 g, 4,4 당량)의 용액에 아세트산칼륨(643 mg, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(160 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1:0 내지 20:1]로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 54% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 12H).

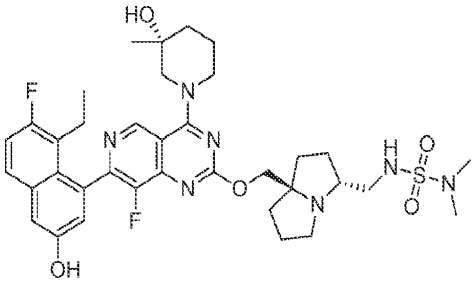
[2107] 단계 G. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(0.6 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량) 및 2-(3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(285 mg, 1.4 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3(50 mg, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(H_2O 중 1.5 M, 1.37 mL, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 575.2.

[2108] 단계 H. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: N,N-디메틸포름아미드(0.5 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(44.3 mg, 2.0 당량)의 용액에 N-에틸-N,N-디이소프로필아민(45.0 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(20.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건] 및 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 45% 내지 75%]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 23% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 602.2.

[2109] 단계 I. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-2-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: 디클로로메

트한(3 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-메톡시-2-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 5분 동안 BBr_3(100 mg, 8.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(15 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 37% 내지 67%]로 정제하여 표제 화합물(5.21 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (br t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.37 (br s, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 2H), 4.33 (br d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.79 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.49 (br dd, *J* = 5.1, 12.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.73 (m, 6H), 1.42 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 588.2.

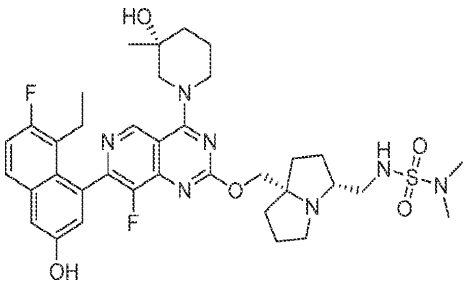
[2110] 실시예 787

[2111] 

[2112] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aR)-3-(((디메틸설파모일)아미노)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2113] 실시예 720에 기재된 4단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.27 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 1H), 4.75-4.53 (m, 4H), 4.35 (br t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.12-3.92 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 3H), 2.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 6H), 2.54-2.29 (m, 3H), 2.28-2.13 (m, 4H), 2.13-1.96 (m, 4H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 726.3.

[2114] 실시예 788

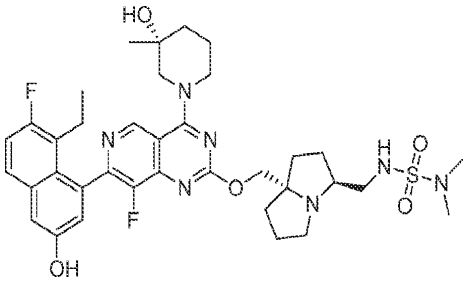
[2115] 

[2116] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(((디메틸설파모일)아미노)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2117] 실시예 720에 기재된 4단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.5340 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.30-3.12 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 4H), 2.10-

1.99 (m, 3H), 1.97-1.73 (m, 6H), 1.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 0.83 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 726.5.

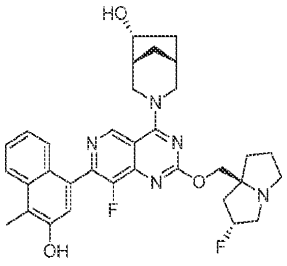
[2118] 실시예 789

[2119] 

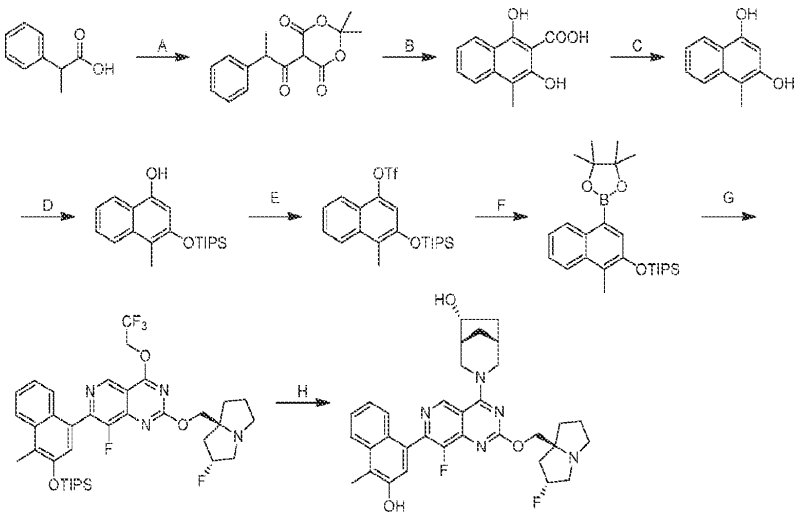
[2120] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(((디메틸설파모일)아미노)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2121] 실시예 720에 기재된 4단계 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.54 포름산 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.64-4.41 (m, 3H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 4H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 5H), 2.02-1.74 (m, 7H), 1.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 726.5.

[2122] 실시예 790

[2123] 

[2124] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-4-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2125] 

[2126] 단계 A. 2,2-디메틸-5-(2-페닐프로파노일)-1,3-디옥산-4,6-디온: ACN(100 mL) 중 2-페닐프로판산(10.0 g, 1.0 당량), 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(10.5 g, 1.1 당량), DMAP(732 mg, 0.10 당량) 및 DIEA(18.5 g, 2.1 당량)의 혼합물에 20℃에서 피발로일 클로라이드(8.83 g, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고,

농축하여 표제 화합물(35.0 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2127] 단계 B. 1,3-디하이드록시-4-메틸-2-나프토산: CF_3SO_3H(595 g, 31 당량) 중 2,2-디메틸-5-(2-페닐프로파노일)-1,3-디옥산-4,6-디온(35.0 g, 1.0 당량)의 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 켄칭하고, 여과하여 표제 화합물(25.0 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M-44): m/z = 174.8.

[2128] 단계 C. 4-메틸나프탈렌-1,3-디올: ACN(125 mL) 및 H_2O(125 mL) 중 1,3-디하이드록시-4-메틸-2-나프토산(25.0 g, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 24% 내지 54%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 13% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 175.1.

[2129] 단계 D. 4-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-올: DCM(25 mL) 중 4-메틸나프탈렌-1,3-디올(2.50 g, 1.0 당량) 및 DIEA(14.8 g, 8.0 당량)의 혼합물에 TIPSCl(2.49 g, 0.90 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 200 × 40 mm ×10 um;이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 70% 내지 100%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 25% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 331.3.

[2130] 단계 E. 4-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(5 mL) 중 4-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-올(500 mg, 1.0 당량), DIEA(1.56 g, 8.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 혼합물에 -40℃에서 Tf_2O(85.0 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 켄칭하고, DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(450 mg, 51% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 463.1.

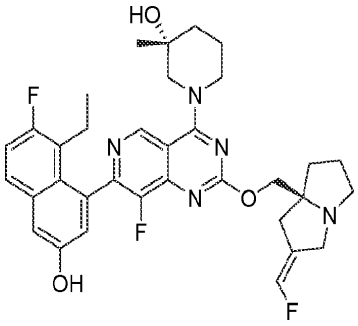
[2131] 단계 F. 트리이소프로필((1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-일)옥시)실란: ACN(5 mL) 중 4-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트(400 mg, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.11 g, 10 당량) 및 TEA(262 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 시스-디클로로-1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II)(63.2 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 441.3.

[2132] 단계 G. 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(4-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(6 mL) 및 H2O(2 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(451 mg, 1.2 당량) 및 Cs_2CO_3(835 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐 비스(1-아다만틸)부틸포스판 메탄설포네이트(62.2 mg, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(270 mg, 39% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.3.

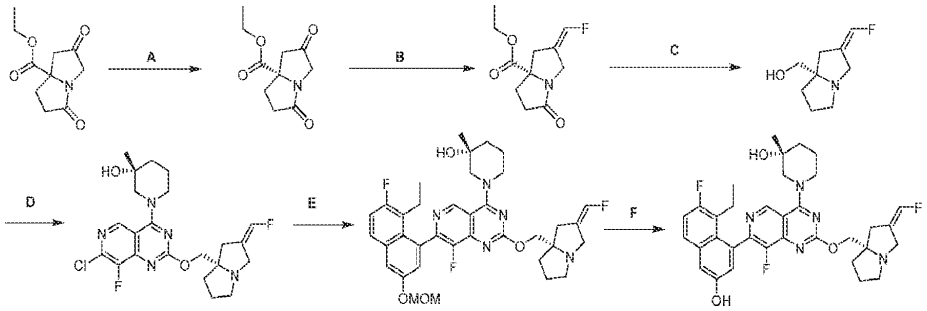
[2133] 단계 H. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-4-메틸나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1 mL) 중 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(4-메틸-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량), (1S,5S,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(35.4 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)의 용액에 DIEA(108 mg, 6.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 9분)로

정제하여 표제 화합물(62.4 mg, 75% 수율, 0.5 μHCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.28 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.43 (m, 2H), 7.34-7.17 (m, 2H), 5.52-5.33 (m, 1H), 4.94 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.57-4.37 (m, 2H), 4.33 (td, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.86-3.61 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 588.2.

[2134] 실시예 791

[2135] 

[2136] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2137] 

[2138] 단계 A: 에틸 (S)-2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트. 라세미 에틸 2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(12.0 g)를 SFC(컬럼: Chiralpak AD - 3 50 × 4.6 mm I.D., 3 um; 이동상: 상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 EtOH(0.05% DEA); 구배 용출: A 중 B 5% 내지 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: DAD; 컬럼 온도: 35C; 배압: 100 Bar)로 분리하여 표제 화합물(5.00 g, 제1 피크)을 황색 오일로서, 그리고 다른 거울상이성질체(6.0 g, 제2 피크)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2139] 단계 B: 에틸 (S,Z)-2-(플루오로메틸렌)-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트. THF(800 mL) 중 2-((플루오로메틸)설포닐)피리딘(18.0 g, 102 mmol, 1.07 당량)의 용액에 -78℃에서 KHMDS(1 M, 122 mL, 1.27 당량)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(100 mL) 중 에틸 (S)-2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(20.0 g, 96.0 mmol, 1.0 당량)를 -78℃에서 적가한 다음, 반응물을 N_2 하에 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 포화 용액으로 켄칭하고, HCl(3 M, 102 mL)로 산성화하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H_2O(1.00 L)로 희석하고, 에틸 아세테이트(300 mL × 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 3/1)로 정제한 다음, 역상 HPLC로 정제하였다.

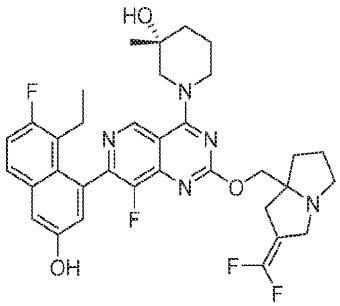
[2140] 단계 C: (S,Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올. THF(10.0 mL) 중 에틸 (S,Z)-2-(플루오로메틸렌)-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(2.00 g)의 용액에 0℃에서 DIBAL-H(1 M, 96.8 mL, 10.0 당량)를 적가하였다. 이어서, 반응물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 Na_2SO_4.10 · H_2O(5.0 g)로 켄칭하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1 / 0 내지 디클로로메탄:메탄올 = 5 / 1)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 7.01 mmol, 79.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2141] 단계 D: (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올. 디옥산(2.00 mL) 중 (S,Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(108 mg, 634 μmol, 1.05 당량)의 용액에 4A MS(200 mg), DIEA(351 mg, 2.72 mmol, 473 μL, 4.50 당량)에 이어서 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 603.92 μmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 10.0 mL(5.00 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5.00 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1, R_f =0.50)로 정제하여 표제 화합물(80.0 mg, 142 μmol, 83.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: Rt = 0.396분, m/z = 466.3, $M+H^+$.

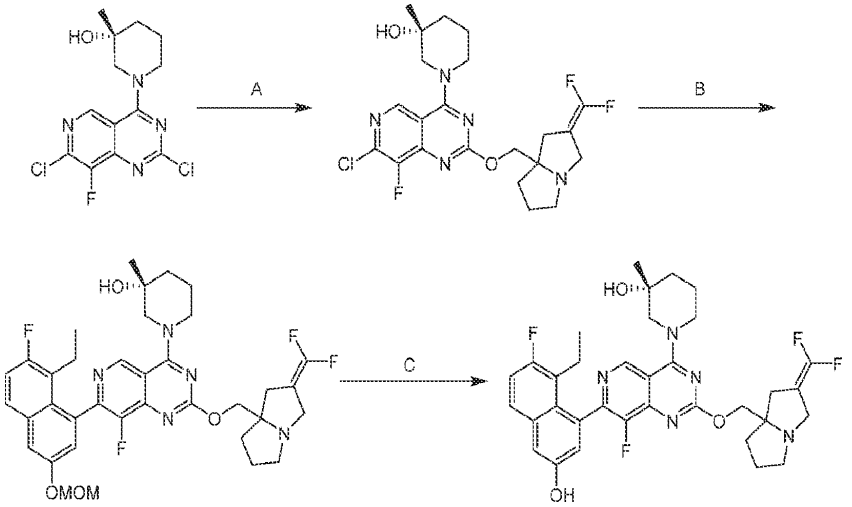
[2142] 단계 E: (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올. THF(1.00 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(60.0 mg, 128 μmol, 1.00 당량), 2-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(69.6 mg, 193 μmol, 1.50 당량), Ad_2nBup-Pd-G3(28.1 mg, 38.6 μmol, 0.30 당량) 및 K_3PO_4(1.50 M, 258 μL, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H_2O(2.00 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 5.00 mL(2.50 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 5.00 mL(2.50 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1, R_f = 0.70)로 정제하여 표제 화합물(63.0 mg, 88.5 μmol, 93.2% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2143] 단계 F: (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올. MeCN(0.70 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올 및 HCl/디옥산(4 M, 218 μL, 10.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 용액(1.00 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 2.00 mL(1.00 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 2.00 mL(1.00 mL × 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 um; 이동상: [물(FA)-ACN];구배:10분에 걸쳐 15% 내지 45%)로 정제하였다. 이어서, 분획을 동결건조시켜 표제 화합물(17.5 mg, 25.6 umol, FA 염, 97.4% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: Rt = 0.460분, m/z = 620.3, $M+H^+$.

[2144] 실시예 792

[2145] 

[2146] (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2147] 

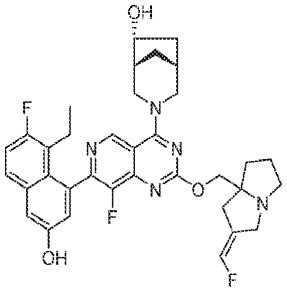
[2148] 단계 A: (3R)-1-(7-클로로-2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올. THF(4.00 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 604 μmol, 1.00 당량), (2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(114 mg, 6042 μmol, 1.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물에 -10℃에서 NaHMDS(1 M, 755 μL, 1.25 당량)를 적가하였다. 반응물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물을 NH_4Cl(5.00 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(5.00 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(5.00 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)로 정제하여 화합물 표제 화합물(130 mg, 268 μmol, 44.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: RT = 0.413분, M/Z = 484.3 $[M+H]^+$.

[2149] 단계 B: (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디옥산(2.00 mL), H_2O(50.0 uL) 중 (3R)-1-(7-클로로-2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(130 mg, 268 μmol, 1.00 당량), 2-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(116 mg, 322 μmol, 1.20 당량), 및 K_3PO_4(171 mg, 806 μmol, 3.00 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 $Pd(dtbpf)Cl_2$(17.5 mg, 26.9 μmol, 0.10 당량)를 한 번에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 100℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 얼음물(5.00 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(5.00 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(3.00 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 176 μmol, 66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: RT = 0.501분, M/Z = 682.6 $[M+H]^+$.

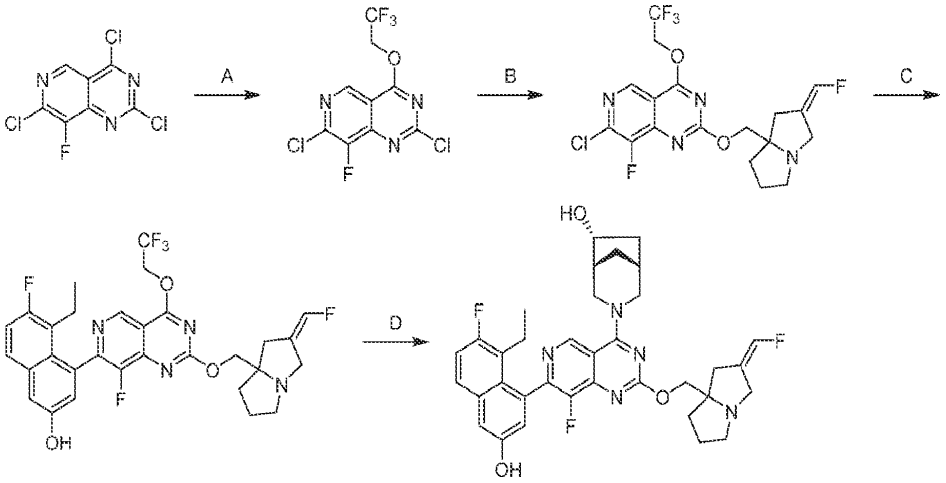
[2150] 단계 C: (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeCN(1.00 mL) 중 (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(110 mg, 161 μmol, 1.00 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 HCl/디옥산(4 M, 0.5 mL, 12.4 당량)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um;이동상: [물(HCl)-ACN];구배:8분에 걸쳐 22% 내지 52% B)로 정제하여 화합물 표제 화합물(45.6 mg, 59.3 μmol, 44.3% 수율, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR: 400 MHz CD_3OD, δ 9.63 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.42 - 7.41 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 7.21 - 7.20 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.17 - 4.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m,1H), 3.51 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.19 (m, 8H), 1.92 - 1.90 (m, 3H), 1.40

(s, 3H), 0.93 - 0.88 (m, 3H). LCMS: RT = 0.464분, M/Z = 638.3 $[M+H]^+$.

[2151] 실시예 793

[2152] 

[2153] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2154] 

[2155] 단계 A. 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(10 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올(872 mg, 1.1 당량)의 용액에 t-BuONa(2 M, 4.36 mL, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF(15 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(2.00 g, 1.0 당량)의 용액을 -40℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 100/1)로 정제하여 표제 화합물(1.60 g, 57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.18 (s, 1H), 5.19-5.02 (m, 2H).

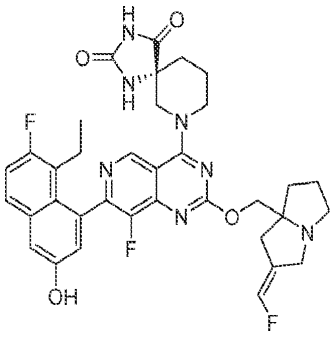
[2156] 단계 B. (Z)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(5.0 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(250 mg, 1.0 당량), (Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(203 mg, 1.5 당량) 및 4 Å 분자체(30.0 mg)의 용액에 DIEA(307 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(175 mg, 47% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 451.0.

[2157] 단계 C. (Z)-5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 1,4-디옥산(3.0 mL) 중 (Z)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(175 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(307 mg, 2.5 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 0.776 mL, 3.0 당량)의 용액에

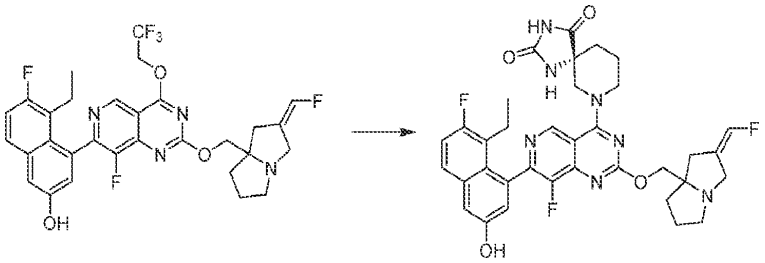
cataCXium Pd G4(28.3 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 23% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 605.2.

[2158] 단계 D. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1.0 mL) 중 (Z)-5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2, 2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(60.0 mg, 1.0 당량), (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(48.7 mg, 3.0 당량, HCl) 및 4 Å 분자체(30 mg)의 용액에 DIEA(64.1 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 11% 내지 41%]로 정제하여 표제 화합물(22.0 mg 34% 수율, 0.33 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29-9.16 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 2H), 7.06 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.86-6.56 (m, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.85-4.71 (m, 2H), 4.49-4.25 (m, 3H), 4.01 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.64 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.54-3.38 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.61-2.33 (m, 3H), 2.31-2.12 (m, 4H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.40 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.87-0.71 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 632.3.

[2159] 실시예 794

[2160] 

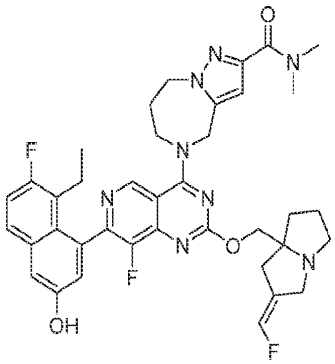
[2161] (5R)-7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[2162] 

[2163] DMF(0.5 mL) 중 (Z)-5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(45.0 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(25.2 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 DIEA(48.1 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA); B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 16% 내지 46%]로 정제하여 표제 화합물(7.91 mg, 20% 수율, 0.28 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.96-10.80 (m, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.16-9.04 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.89-6.58 (m, 1H), 4.56-4.31 (m, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.63-3.37 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.85 (br s, 2H), 1.75 (br s, 1H), 0.80-0.67 (m, 3H); LCMS

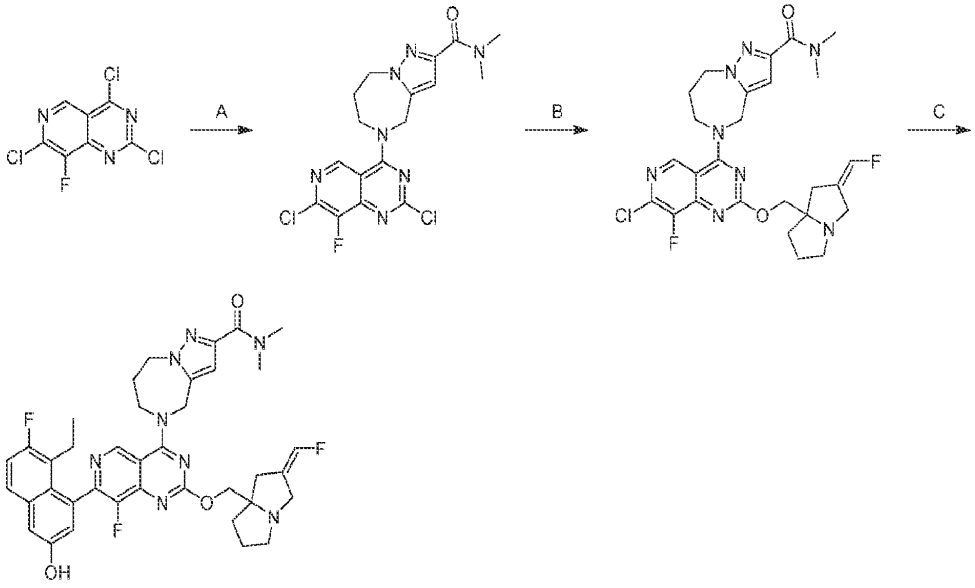
(ESI, M+1): m/z = 674.3.

[2164] 실시예 795



[2165]

[2166] (Z)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드



[2167]

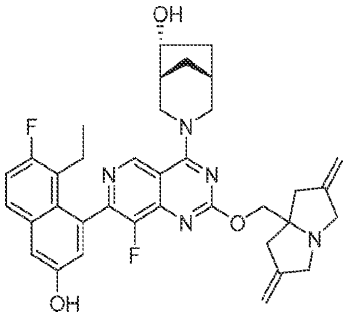
[2168] 단계 A. 5-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DCM(10 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(768 mg, 5.0 당량)의 용액에 -40℃에서 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(291 mg, 1.0 당량, HCl)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20.0 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(450 mg, 88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 423.9.

[2169] 단계 B. (Z)-5-(7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMSO(0.5 mL) 중 5-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(180 mg, 1.0 당량) 및 (Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(145 mg, 2.0 당량)의 용액을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 표제 화합물(55.0 mg, 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 559.3.

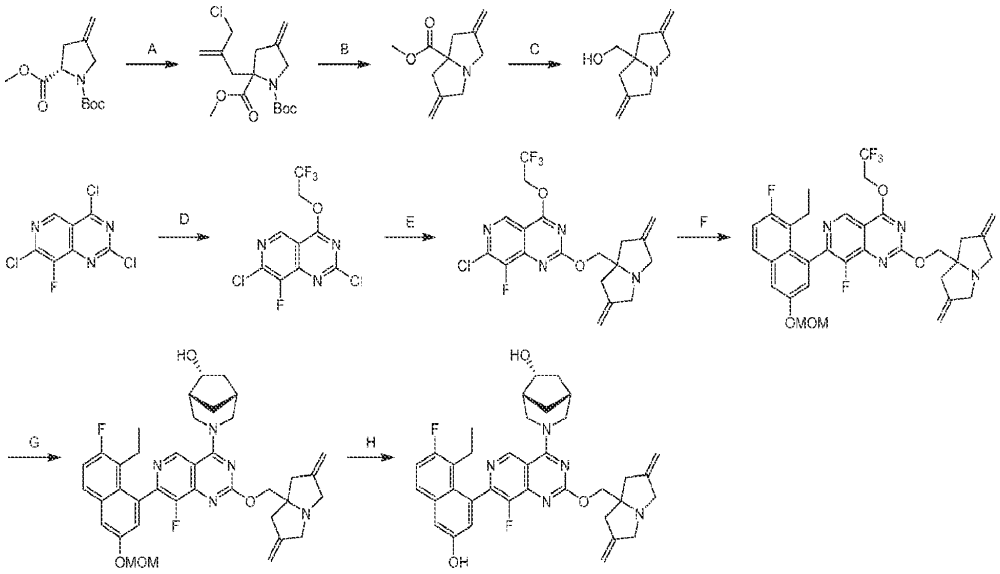
[2170] 단계 C. (Z)-5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피

라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: 1,4-디옥산(1.0 mL) 중 (Z)-5-(7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(50.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(42.4 mg, 1.5 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 cataCXium Pd G4(6.51 mg, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(19.3 mg, 29% 수율, 0.34 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81-6.55 (m, 2H), 5.37-5.29 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.56 (br d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.94 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.57 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.32 (br s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.56-2.36 (m, 4H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 713.6.

[2171] 실시예 796

[2172] 

[2173] (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2174] 

[2175] 단계 A. 1-(tert-부틸) 2-메틸 2-(2-(클로로메틸)알릴)-4-메틸렌피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: THF(50 mL) 중 1-(tert -부틸) 2-메틸 (S)-4-메틸렌피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(5.00 g, 1.00 당량)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS(1 M, 41.4 mL, 2.00 당량)를 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔(6.48 g, 2.50 당량)을 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유에테르/에틸 아세테이트 = 0/1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 44% 수율)을 황색 오일로서 수득하

였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.07-4.94 (m, 3H), 4.28-3.96 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.21 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 3H), 1.47 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 230.1.

[2176] 단계 B. 메틸 2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트: DCM(100 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 2-(2-(클로로메틸)알릴)-4-메틸렌피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(12.5 g, 1.00 당량)의 용액에 TFA(64.8 g, 15.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 H_2O(100 mL)로 희석하고, MTBE(2 × 100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 20℃에서 1시간 동안 포화 수성 Na_2CO_3으로 pH = 9로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 × 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물(6.00 g, 61% 수율, 74% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.89 (d, *J* = 19.2 Hz, 4H), 4.06-3.65 (m, 5H), 3.18 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.50 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 194.2.

[2177] 단계 C. (2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: THF(50.0 mL) 중 LAH(2.5 M, 6.99 mL, 0.75 당량)의 용액에 0℃ 내지 10℃에서 THF(10 mL) 중 메틸 2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(4.50 g, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.81 mL), 15% NaOH(0.81 mL) 및 물(2.43 mL)로 차례로 0℃ 내지 5℃에서 켄칭하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(3.00 g, 72% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.96-4.84 (m, 4H), 3.67 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 4H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 166.1.

[2178] 단계 D. 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(40 mL) 중 CF_3CH_2OH(2.28 g, 1.15 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(2.09 g, 1.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. THF(25.0 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(5.00 g, 1.00 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 -50℃에서 적가하였다. 반응물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 25℃에서 5시간 동안 MTBE(50.0 mL)로 분쇄하여 표제 화합물(4.00 g, 64% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 315.9.

[2179] 단계 E. 7-클로로-2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 디옥산(5.00 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.05 g, 1.10 당량) 및 (2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(500 mg, 1.00 당량)의 용액에 DIEA(1.56 g, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl(1 mL)로 켄칭하고, DCM(3 × 2 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 35% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.92 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 3H), 4.91-4.28 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 445.0.

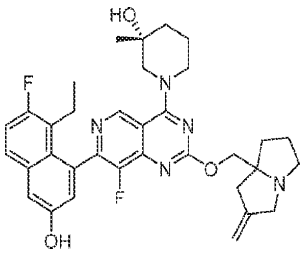
[2180] 단계 F. 2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시 사이클로펜탄(6.8 mL) 중 7-클로로-2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(340 mg, 1.00 당량) 및 2-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(330 mg, 1.20 당량)의 용액에 수성 Cs_2CO_3(1 M, 2.29 mL, 3.00 당량) 및 Ad_2nBuP-Pd-G_3(83.5 mg, 0.15 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, MTBE(5 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(5.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취-TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1.5)로 정제하여 표제 화합

물(160 mg, 30% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 643.3.

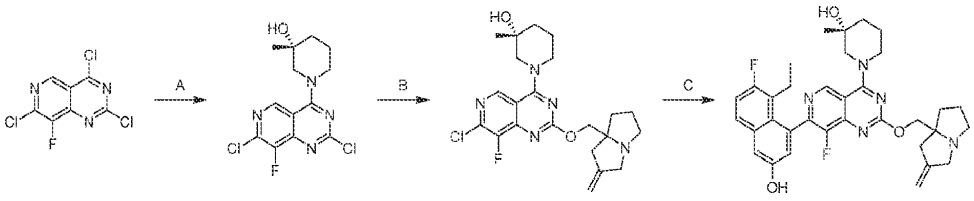
[2181] 단계 G. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.70 mL) 및 MeCN(0.70 mL) 중 2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(140 mg, 1.00 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(53.4 mg, 1.50 당량, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(90.3 mg, 3.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(3 × 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 TLC(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(125 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 670.4.

[2182] 단계 H. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeCN(1.25 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(125 mg, 1.00 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 699 μL, 15.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 31% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.29-9.16 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.02 (m, 4H), 4.82-4.71 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.84-3.73 (m, 3H), 3.52-3.34 (m, 3H), 2.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* =16.8 Hz, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.28-2.09 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.80 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 626.2.

[2183] 실시예 797

[2184] 

[2185] (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

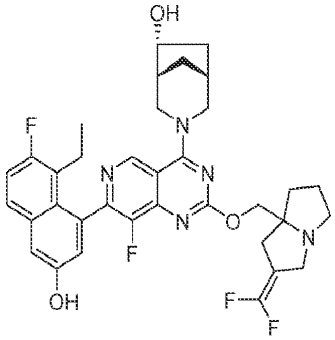
[2186] 

[2187] 단계 A. (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(2.0 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(307.16 mg, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 (R)-3-메틸피페리딘-3-올(96.1 mg, 0.8 당량, HCl)을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5.0 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(95.0 mg, 36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 331.0.

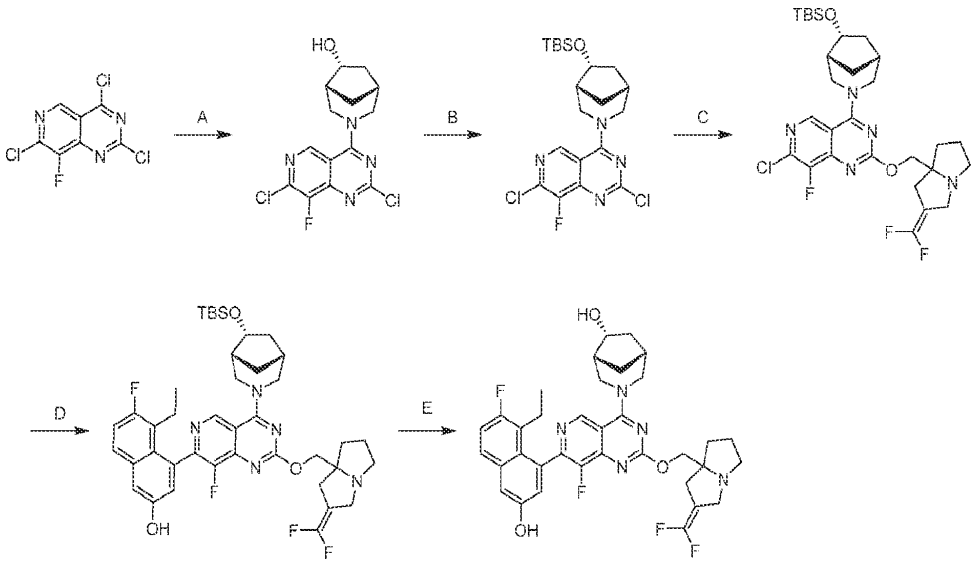
[2188] 단계 B. (3R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(1.0 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(65.0 mg, 1.0 당량), (2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(45.0 mg, 1.5 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)의 용액에 DIEA(76.1 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60 ℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5.0 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 448.1.

[2189] 단계 C. (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디옥산(1.0 mL) 중 (3R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(42.3 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 cataCXium Pd G4(8.13 mg, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하여 표제 화합물(4.29 mg, 5.9% 수율, 0.51 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.73 (s, 1H), 9.34-9.08 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 2H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.21 (br s, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.16 (br d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 0.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =

[2190] 실시예 798

[2191] 

[2192] (1R,5R,6R)-3-(2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[2193]

[2194] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(40 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(2.00 g, 1.0 당량) 및 DIEA(3.07 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(1.01 g, 1.0 당량)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(2 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(3.50 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 343.1.

[2195] 단계 B. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘: DMF(30 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(2.60 g, 1.0 당량), tert-부틸클로로디메틸실란(2.28 g, 2.0 당량) 및 DMAP(463 mg, 0.5 당량)의 용액에 1H-이미다졸(1.6 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 457.2.

[2196] 단계 C. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-클로로-2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘: THF(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량), (2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(310 mg, 1.5 당량) 및 DABCO(123 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(1.07 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 610.3.

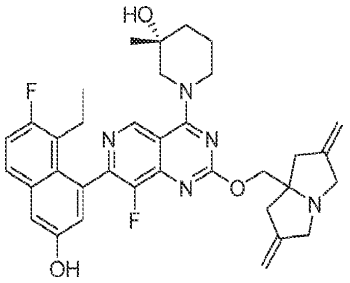
[2197] 단계 D. 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: 메톡시사이클로펜탄(1 mL) 중 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-클로로-2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(110 mg, 1.0 당량), K_3PO_4(1.5 M, 318 mg, 8.3 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(171 mg, 3.0 당량)의 용액에 cataCXium-A-Pd-G3(39.0 mg, 0.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 59% 수율)을 황

색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 764.4.

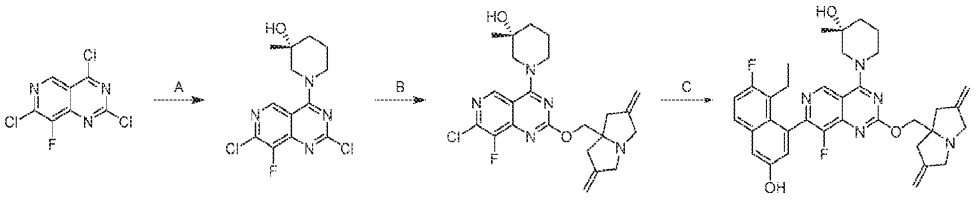
[2198] 단계 E. (1R,5R,6R)-3-(2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: HCl · MeOH(2 mL) 중 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-((2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올(45 mg, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다.

[2199] 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Welch Xtimate 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(0.1% FA); B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(22.1 mg, 53% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.32 - 9.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 15.6 Hz, 1H), 5.01 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.79 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.01 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.64 (br d, J = 14 Hz, 1H), 3.48 (br dd, J = 14, 18.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 2H), 2.63 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 1.88 (m, 8H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 0.80 (q, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 650.3.

[2200] 실시예 799

[2201] 

[2202] (R)-1-(2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

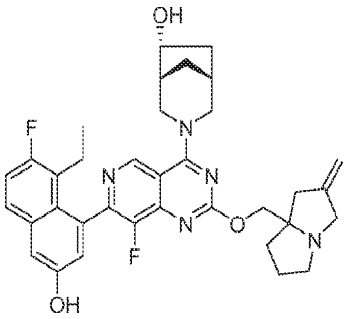
[2203] 

[2204] 단계 A. (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(30 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1.00 g, 1.0 당량) 및 DIEA(1.54 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 (R)-3-메틸피페리딘-3-올(456 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(1.0 mL)로 켄칭하고, DCM(3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.02 g, 77% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.07 (s, 1H), 4.61-4.40 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.36 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1, M+2): m/z = 331.2, 333.2.

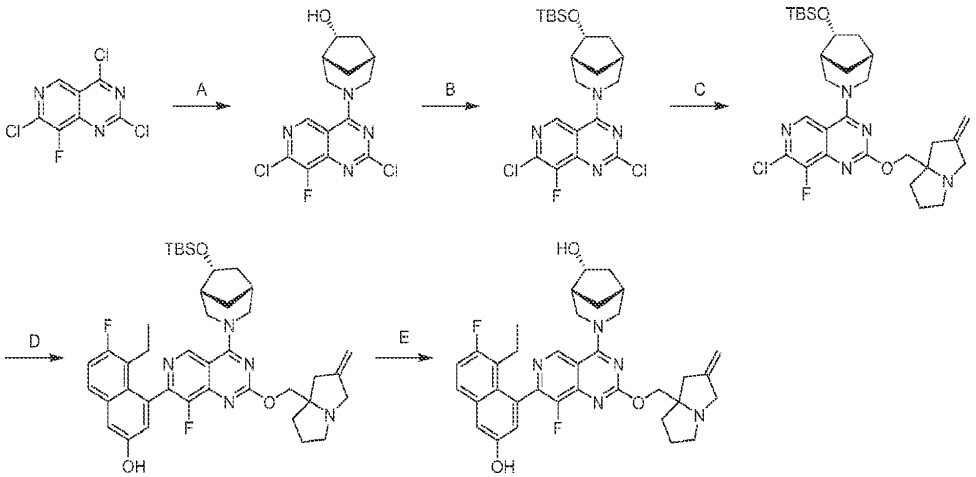
[2205] 단계 B. (R)-1-(7-클로로-2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(0.05 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(120 mg, 1.0 당량), (2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(89.8 mg, 1.5 당량) 및 DIEA(140 mg, 3 당량)의 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 460.2.

[2206] 단계 C. (R)-1-(2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 메톡시사이클로펜탄(2.2 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-2-((2,6-디메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(48.1 mg, 1.4 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물에 cataCXium Pd G4(7.92 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 19% 내지 49%]로 정제하여 표제 화합물(22.2 mg, 30% 수율, 0.74 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 4H), 4.57 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.32 (br t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.07 (br d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.93 (br d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 2.71 (br d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 0.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 614.4.

[2207] 실시예 800

[2208] 

[2209] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2210] 

[2211] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(2.0 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(307 mg, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(104 mg, 0.8 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5.0 mL)로 켄칭하고, DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 25℃에서 아세토니트릴로 분쇄하여 표제 화합물(170 mg, 63% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 343.0, 345.0.

[2212] 단계 B. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘: DMF(2.0 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미

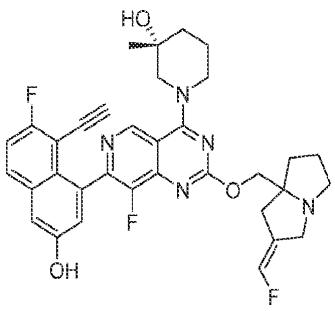
딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(170 mg, 1.0 당량), DMAP(30.3 mg, 0.5 당량) 및 이미다졸(101 mg, 3.0 당량)의 용액에 TBSCl(224 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 표제 화합물(196 mg, 86% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 457.1.

[2213] 단계 C. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(1.0 mL) 중 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(170 mg, 1.0 당량), (2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(85.4 mg, 1.5 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)의 혼합물에 DIEA(192 mg, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(117 mg, 55% 수율)을 회백색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 574.3.

[2214] 단계 D. 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: 디옥산(1.0 mL) 중 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(112 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(92.5 mg, 1.5 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물에 cataCXium Pd G4(14.2 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(45.0 mg, 36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 728.6.

[2215] 단계 E. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(1.0 mL) 중 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · MeOH(4 M, 1.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하여 표제 화합물(14.4 mg, 41% 수율, 0.40 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.31-9.59 (m, 1H), 9.39-9.21 (m, 1H), 7.76 (br dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 2.0, 14.8 Hz, 1H), 4.91 (br s, 2H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.58 (br t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.57 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.37 (br d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.25 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 0.77-0.67 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 614.3.

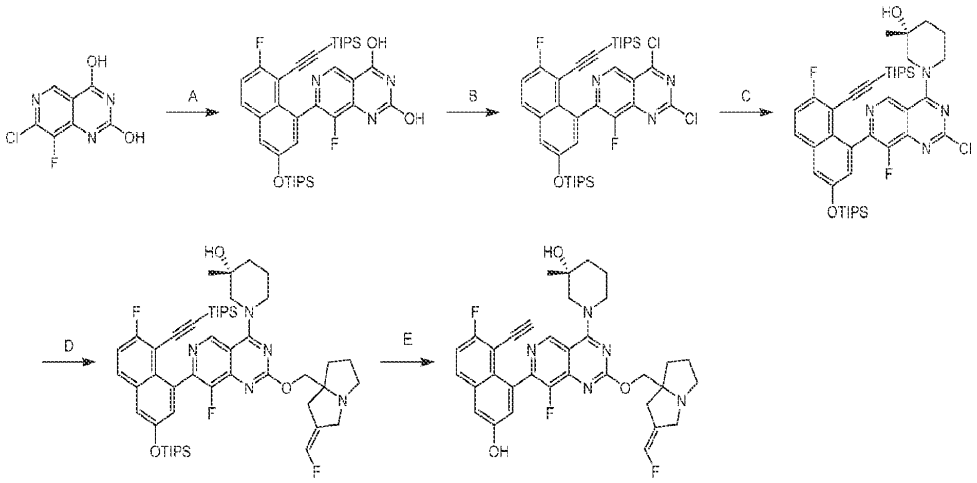
[2216] 실시예 801



[2217]

[2218] (3R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하

이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2219]

[2220] 단계 A. 8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올: EtOH(15 mL) 중 7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올(517 mg, 1 당량), ((6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)옥시)트리이소프로필실란(1.50 g, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(물 중 1.5 M, 4.80 mL, 3.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(175 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하고, N_2 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 8/1)로 정제하여 표제 화합물(1.46 g, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.3.

[2221] 단계 B. 2,4-디클로로-8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(15 mL) 중 8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올(1.36 g, 1.0 당량) 및 DIEA(778 mg, 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 $POCl_3$(1.54 g, 5.0 당량)을 적가하였다. 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 0℃에서 포화 $NaHCO_3$ 용액(20 mL)에 서서히 붓고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 3/1)로 정제하여 표제 화합물(430 mg, 30% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

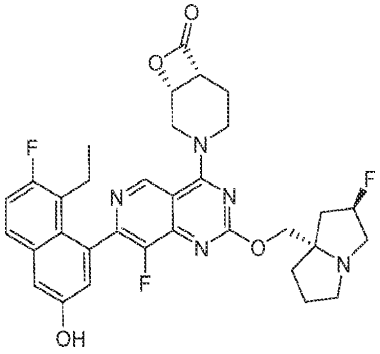
[2222] 단계 C. (R)-1-(2-클로로-8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(15 mL) 중 2,4-디클로로-8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(430 mg, 1.0 당량) 및 (R)-3-메틸피페리딘-3-올 하이드로클로라이드(95.8 mg, 1.0 당량)의 용액에 DIEA(233 mg, 3.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, DCM(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 3/1)로 정제하여 표제 화합물(443 mg, 93% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.41 - 9.23 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 2.5, 7.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.33 (m, 2H), 3.58 - 3.25 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 2H), 1.38 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.35 - 1.29 (m, 3H), 1.15 (br s, 36H), 0.69 - 0.45 (m, 3H).

[2223] 단계 D. (3R)-1-(8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(2 mL) 중 (Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄

올(47.5 mg, 1.1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(18.1 mg, 60% 순도, 1.8 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. (R)-1-(2-클로로-8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(207 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

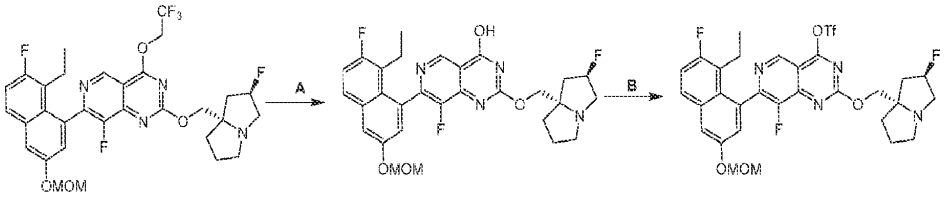
[2224] 단계 E. (3R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(2 mL) 중 (3R)-1-(8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(207 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(339 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 18% 내지 48% B]로 정제하여 표제 화합물(31.3 mg, 22% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.26 - 9.03 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2.4, 18.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.61 (m, 1H), 4.93 - 4.62 (m, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.71 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.01 (ddd, J = 4.4, 6.0, 9.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.33 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 4H), 1.16 (d, J = 16.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 616.3.

[2225] 실시예 802



[2226]

[2227] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-옥사-3-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-온



[2228]

[2229] 단계 A: 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올: H_2O(10.00 mL) 및 THF(10.0 mL) 중 7-(8-에

틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.00 g, 1.57 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(197 mg, 4.71 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 10% 시트르산으로 켄칭하였다. 혼합물의 pH를 25℃에서 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(10.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(820 mg, 1.28 mmol, 81.2% 수율, 86.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: Rt = 0.468분, m/z = 555.2, $M+H^+$

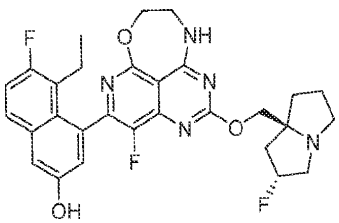
[2230] 단계 B: 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트. 디클로로메탄(1.00 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(50.0 mg, 90.1 umol, 1.00 당량)의 용액에 TEA(54.7 mg, 541 umol, 75.3 uL, 6.00 당량) 및 Tf_2O(61.0 mg, 216 umol, 35.7 uL, 2.40 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 2 mL 수성 $NaHCO_3$으로 25℃에서 켄칭하고, 2 mL 디클로로메탄으로 2회 추출하였다.

[2231] 합한 유기 층을 염수 2.00 mL로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(72 mg, 미정제물)를 황색 오일로서 수득하였다.

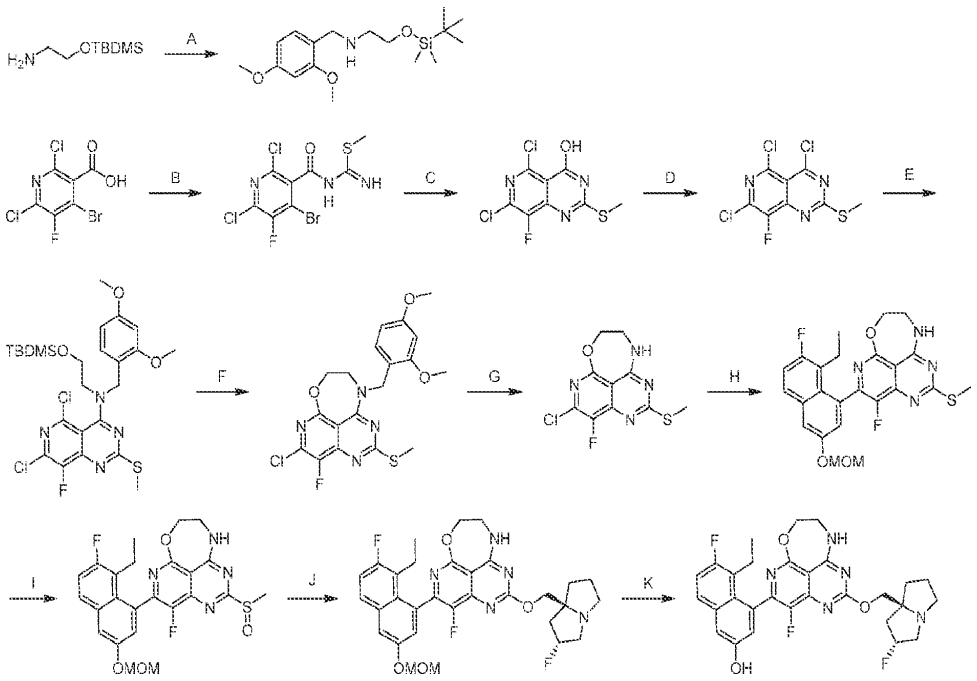
[2232] 단계 C: 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-옥사-3-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-온. DMF(1.00 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(120 mg, 175 umol, 1.00 당량) 및 시스-8-옥사-3-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-온(44.4 mg, 349 umol, 2.00 당량), TEA(53.0 mg, 524 umol, 73.0 uL, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(34.0 mg, 51.2 umol, 14.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: Rt = 0.712분, m/z = 664.5, $M+H^+$

[2233] 단계 D: 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-옥사-3-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-온. 디클로로메탄(0.20 mL)중 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-옥사-3-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-온(20.0 mg, 30.1 umol, 1.00 당량), HCl/EtOAc(4 M, 22.6 uL, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(8.6 mg, 12.28 umol, 40.75% 수율, 89.0% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다.; ^1H NMR: EW39947-1-P1E (400 MHz, $CDCl_3$) : δ: 9.03 - 9.00 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 5.49 - 5.26 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.09 - 3.80 (m, 4H). 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.58 - 2.28 (m, 6H), 1.32 - 1.26 (m, 4H). LCMS: Rt = 0.440분, m/z = 620.3, $M+H^+$

[2234] 실시예 803

[2235] 

[2236] 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올



[2237]

[2238] 단계 A. 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-(2,4-디메톡시벤질)에탄-1-아민: DCE(30 mL) 중 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에탄-1-아민(5.00 g, 1.0 당량) 및 2,4-디메톡시벤즈알데히드(2.37 g, 0.50 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH(OAc)_3$(7.25 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 100/1 내지 50/1]로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 326.3.

[2239] 단계 B. 메틸 (4-브로모-2,6-디클로로-5-플루오로니코티노일)카르밤이미도티오에이트: $SOCl_2$(200 mL) 및 DMF(1 mL) 중 4-브로모-2,6-디클로로-5-플루오로니코틴산(20.0 g, 1.0 당량)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 THF(200 mL)에 용해시켰다. DIEA(25.2 g, 3.0 당량) 및 메틸 카르밤이미도티오에이트(36.2 g, 2.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(600 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 5/1]로 정제하여 표제 화합물(8.00 g, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 359.8, 361.8.

[2240] 단계 C. 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올: 디옥산(40 mL) 중 메틸 (4-브로모-2,6-디클로로-5-플루오로니코티노일)카르밤이미도티오에이트(6.00 g, 1.0 당량)의 용액에 DIEA(6.44 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 3/1]로 정제하여 표제 화합물(5.00 g, 93% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 280.0.

[2241] 단계 D. 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘: MeCN(10 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(1.00 g, 1.0 당량) 및 DIEA(1.38 g, 3.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 $POCl_3$(2.74 g, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(1.00 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2242] 단계 E. N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5,7-디클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민: DCM(5.0 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리

미딘(250 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(325 mg, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-(2,4-디메톡시벤질)에탄-1-아민(409 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(380 mg, 72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 587.2.

[2243] 단계 F. 5-클로로-10-(2,4-디메톡시벤질)-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌: DMF(8 mL) 중 N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5,7-디클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(370 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(478 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 437.2.

[2244] 단계 G. 5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌: TFA(2 mL) 중 5-클로로-10-(2,4-디메톡시벤질)-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌(190 mg, 1.0 당량)의 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 8 초과로 조정하고, 혼합물을 DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(200 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 286.9.

[2245] 단계 H. 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌: DMF(3 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌(170 mg, 1.0 당량), K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 1.19 mL, 3.0 당량) 및 2-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(214 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(43.2 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 41% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 485.2.

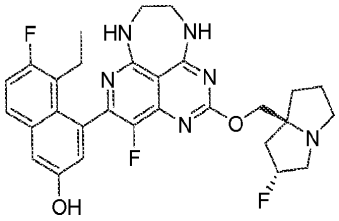
[2246] 단계 I. 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(메틸설피닐)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌: MeOH(0.3 mL), THF(1 mL) 및 H_2O(0.3 mL) 중 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌(110 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 옥손(126 mg, 0.9 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(110 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 501.2.

[2247] 단계 J. 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌: 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(메틸설피닐)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌(110 mg, 1.0 당량) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(175 mg, 5.0 당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 83% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 596.3.

[2248] 단계 K. 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올: MeOH(0.5 mL) 중 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[de]나프탈렌(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4 M, 0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하

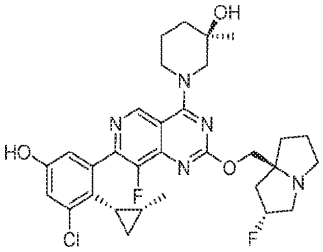
였다. 혼합물의 pH를 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5 mL)으로 pH를 8 초과로 조정하고, 혼합물을 DCM(3 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 24% 내지 44%]로 정제하여 표제 화합물(20.1 mg, 43% 수율, 0.41 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.68-7.64 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 5.50-5.28 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.49-4.30 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.64-3.41 (m, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.49-2.26 (m, 3H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.98-1.96 (m, 1H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 552.3.

[2249] 실시예 804

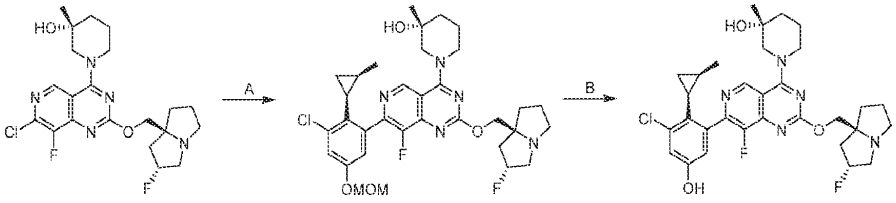
[2250] 

[2251] 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7,8,9,10-테트라하이드로-1,3,6,7,10-펜타아자사이클로헵타[de]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올

[2252] 실시예 805

[2253] 

[2254] (R)-1-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

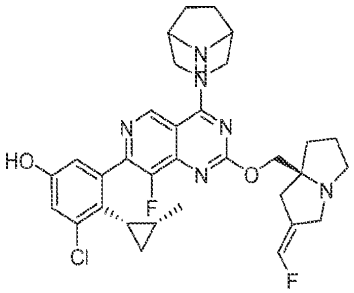
[2255] 

[2256] 단계 A. (R)-1-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1R,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: CPME(3.0 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.0 당량), 2-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1R,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(186 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(물 중 1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3(32.1 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.3.

[2257] 단계 B. (R)-1-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올 : MeCN(1.5 mL) 중 (R)-1-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1R,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-

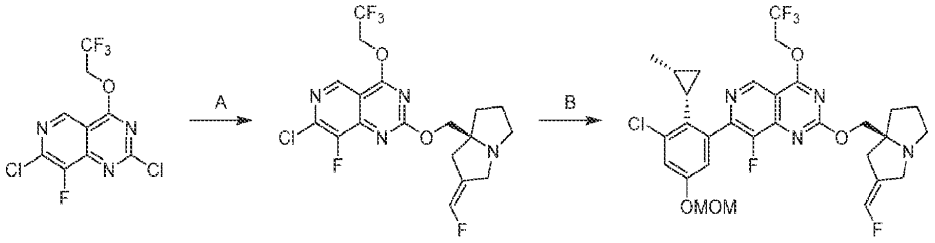
(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 100 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 51% 내지 81%]로 정제하여 표제 화합물(29.0 mg, 31% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.41-5.18 (m, 1H), 4.62-4.46 (m, 2H), 4.37-4.18 (m, 3H), 3.61 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.30-3.12 (m, 3H), 3.01 (dt, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.40-2.06 (m, 4H), 2.05-1.69 (m, 7H), 1.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.18-1.02 (m, 1H), 0.74-0.52 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 600.4.

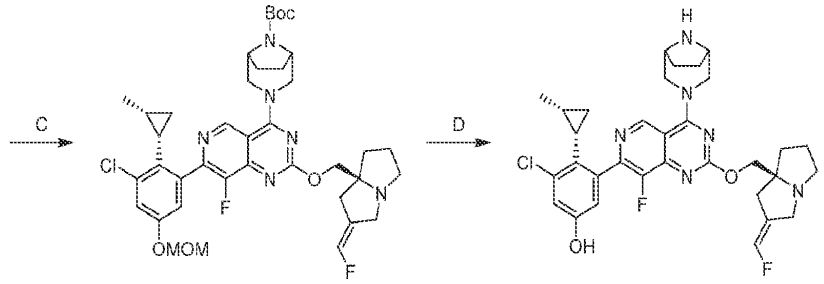
[2258] 실시예 806



[2259]

[2260] 3-(4-(3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로-4-(시스-2-메틸사이클로프로필)페놀





[2261]

[2262] 단계 A. (S,Z)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(5 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 (S,Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(130 mg, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(327 mg, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(30.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 5/1]로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 450.9.

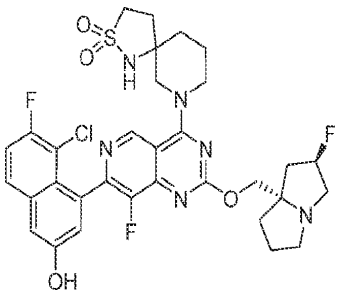
[2263] 단계 B. 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(4 mL) 및 물(1 mL) 중 (S,Z)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 2-

(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(156 mg, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(434 mg, 3.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(64.6 mg, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1]로 정제하여 표제 화합물(55.0 mg, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 641.2.

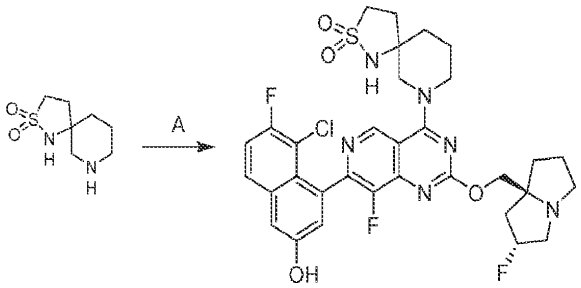
[2264] 단계 C. tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트: DMF(1 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(50.0 mg, 1.0 당량) 및 tert-부틸(1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(24.8 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(30.2 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(20.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 753.4.

[2265] 단계 D. 3-(4-(시스-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로-4-(시스-2-메틸사이클로프로필)페놀: MeCN(2 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(27.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 um; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 10분에 걸쳐 40% 내지 70% B]로 정제하여 표제 화합물(9.06 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77-6.50 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.84 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.46 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.22-3.06 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.44 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.19-1.67 (m, 10H), 1.23-1.01 (m, 1H), 0.65 (br d, *J* = 6.0 Hz, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 609.3.

[2266] 실시예 807

[2267] 

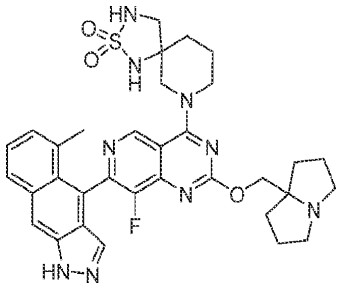
[2268] 7-(7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드



[2269]

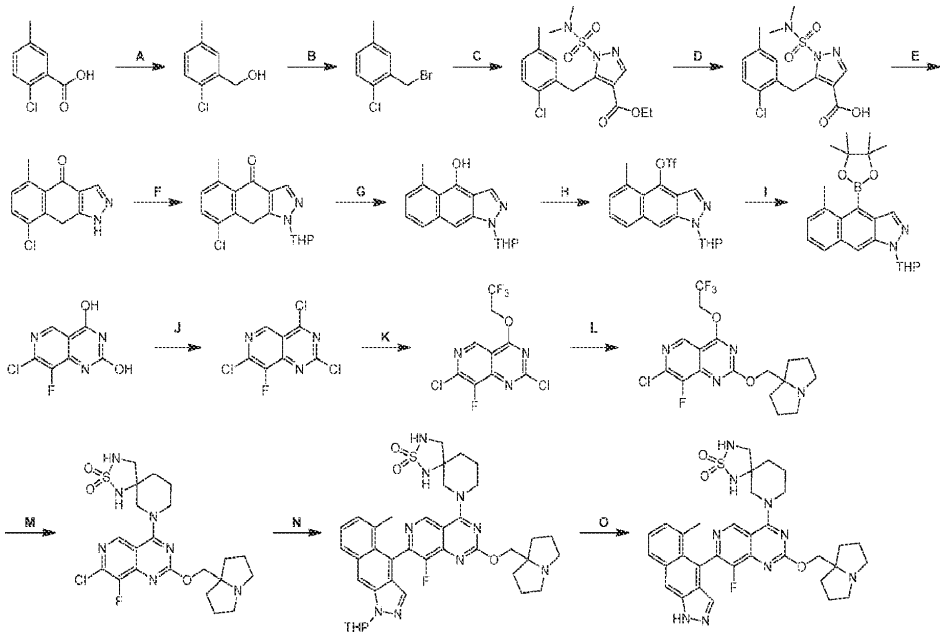
[2270] 단계 A. 7-(7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(0.5 mL) 중 7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(50.0 mg, 66.2 umol, 1.00 당량), 2-티아-1,7-디아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(37.8 mg, 3.00 당량), 4 Å 분자체(50 mg)의 혼합물에 K_3PO_4(70.3 mg, 5.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물($NH_3 \cdot H_2O$); B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 30% 내지 60%]에 이어서 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA); B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(15.1 mg, 15% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.56 (dt, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.23 - 3.97 (m, 4H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.3.

[2271] 실시예 808



[2272]

[2273] 7-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드



[2274]

[2275] 단계 A. (2-클로로-5-메틸페닐)메탄올: THF(500 mL) 중 2-클로로-5-메틸벤조산(45.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 $BH_3 \cdot Me_2S$(10 M, 158 mL, 6.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(500 ml)로 켄칭하고, 농축하여 표제 화합물(40 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2276] 단계 B. 2-(브로모메틸)-1-클로로-4-메틸벤젠: DCM(400 mL) 중 (2-클로로-5-메틸페닐)메탄올(40.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 PBr_3(138 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 0℃에서 물(100 mL)로 희석하였다. 혼합물의 pH 값은 포화 중탄산나트륨으로 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)로 정제하여 표제 화합물(47.1 g, 83% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 7.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

[2277] 단계 C. 에틸 5-(2-클로로-5-메틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트: THF(500 mL) 중 에틸 1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(74.6 g, 1.0 당량)의 용액에 -78℃에서 0.5시간 내에 LDA(2 M, 196 mL, 1.3 당량) 및 HMPA(70.3 g, 1.3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-(브로모메틸)-1-클로로-4-메틸벤젠(53.0 g, 0.8 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 0.5시간 동안, 그리고 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(500 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(17.0 g, 14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 386.1.

[2278] 단계 D. 5-(2-클로로-5-메틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산: 디옥산(160 mL) 중 에틸 5-(2-클로로-5-메틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(23.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 H_2O(160 mL) 중 NaOH(47.7 g, 20.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(27.0 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2279] 단계 E. 8-클로로-5-메틸-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온: CF_3SO_3H(300 mL) 중 5-(2-클로로-5-메틸벤질)-1-(N,N-디메틸설파모일)-1H-피라졸-4-카르복실산(36.6 g, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(600 mL)에 붓고, $NaHCO_3$ 수용액으로 pH를 약 8로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 1000 ml))로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1000 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(20.1 g, 83% 수율)

을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 233.1.

[2280] 단계 F. 8-클로로-5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온: THF(50 mL) 중 8-클로로-5-메틸-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온(5.40 g, 1.0 당량) 및 TsOH·H_2O(44.1 mg, 0.01 당량)의 혼합물에 DHP(3.90 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(3.62 g, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2281] 단계 G. 5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올: MeOH(50 mL) 중 8-클로로-5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4(9H)-온(3.60 g, 1.0 당량) 및 $NaHCO_3$(2.86 g, 3.0 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 Pd/C(360 mg, 5% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 진공 하에 농축하여 MeOH를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(2.29 g, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 282.8.

[2282] 단계 H. 5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(20 mL) 중 5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-올(2.7 g, 1.0 당량), DIEA(4.9 g, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 혼합물에 -40℃에서 Tf_2O(5.40 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)로 정제하여 표제 화합물(1.08 g, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 415.0.

[2283] 단계 I. 5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: MeCN(5 mL) 중 5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(550 mg, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.70 g, 10.0 당량) 및 TEA(403 mg, 3.0 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(97.1 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 54% 내지 84%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(229 mg, 36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 393.1.

[2284] 단계 J. 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(50 mL) 중 $POCl_3$(17.8 g, 5.0 당량)의 혼합물에 7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올(5.00 g, 1.0 당량) 및 DIEA(6.00 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 얼음으로 냉각시킨 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 ml)으로 희석하고 pH를 8로 만들었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(100 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(50 ml) 및 염수(50 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(4.9 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2285] 단계 K. 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(8 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에탄올(991 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 t-BuONa(2 M, 4.95 mL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 -40℃에서 THF(20 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(2.5 g, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(3.28 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 315.7.

[2286] 단계 L. 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(40 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(4.00 g, 1.0 당량) 및 Na_2CO_3(4.02 g, 3.0 당량)의 혼합물에 (헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(3.57 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고,

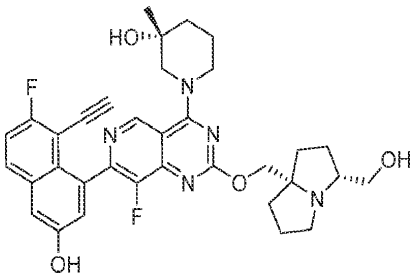
에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 15% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 421.2.

[2287] 단계 M. 7-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(2 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량), DIEA(614 mg, 10 당량), 및 4 Å 분자체(20 mg)의 혼합물에 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(227 mg, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 512.1.

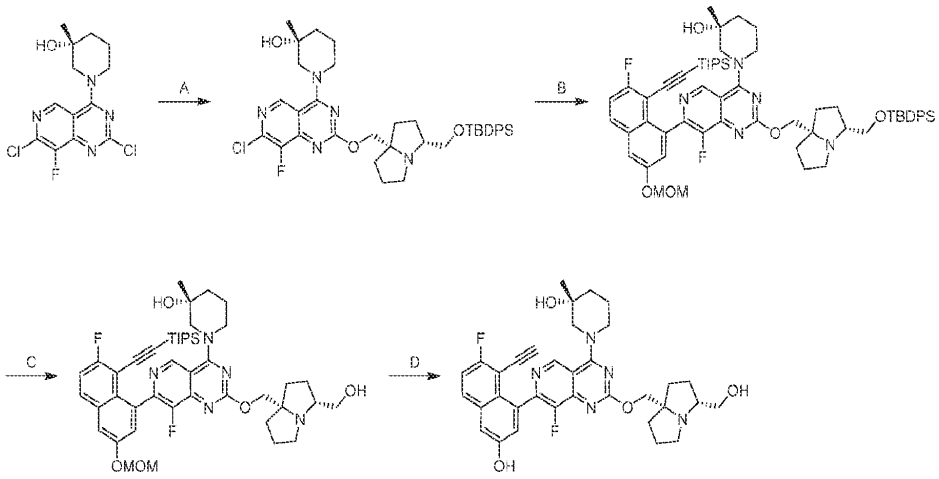
[2288] 단계 N. 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: 메톡시사이클로펜탄(1 mL) 및 H_2O(0.3 mL) 중 7-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(50.0 mg, 1.0 당량), 5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(38.3 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(62.2 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 cataCXium® A Pd G3(7.11 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄:메탄올 = 0/1)로 정제하여 표제 화합물(17.8 mg, 23% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 742.8.

[2289] 단계 O. 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-벤조[f]인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: TFA(770 mg, 0.5 mL) 중 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(25.0 mg 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(4 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 12% 내지 42%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(3.40 mg 15% 수율, HCOOH 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.26-9.15 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88-7.66 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.19 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.66-4.49 (m, 4H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.67-3.36 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 5H), 2.03-1.76 (m, 5H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.3.

[2290] 실시예 809

[2291] 

[2292] (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2293]

[2294] 단계 A. (R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(5.0 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(618 mg, 1.0 당량), t-BuONa(2 M, 1.5 mL, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 혼합물에 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(500 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하고, 염수(2 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 내지 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(860 mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 704.5.

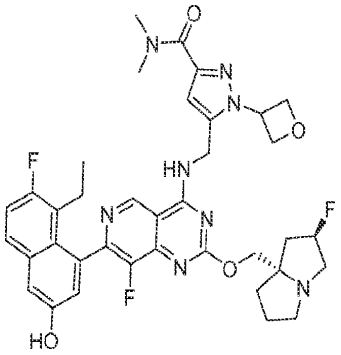
[2295] 단계 B. (R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: H_2O(0.2 mL) 및 CPME(1.0 mL) 중 (R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량), Ad_2nBu Pd G_3(5.17 mg, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(69.4 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(43.7 mg, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 **물(20** mL)로 희석하고, **DCM(3 × 20** mL)으로 추출하고, **염수(10** mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 10**:1**)로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 1054.5.

[2296] 단계 C. (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(1.0 mL) 중 (R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(259 mL, 30 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 **물(20** mL)로 희석하고, **DCM(3 × 20** mL)로 추출하고, **염수(20** mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(30.0 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 660.3.

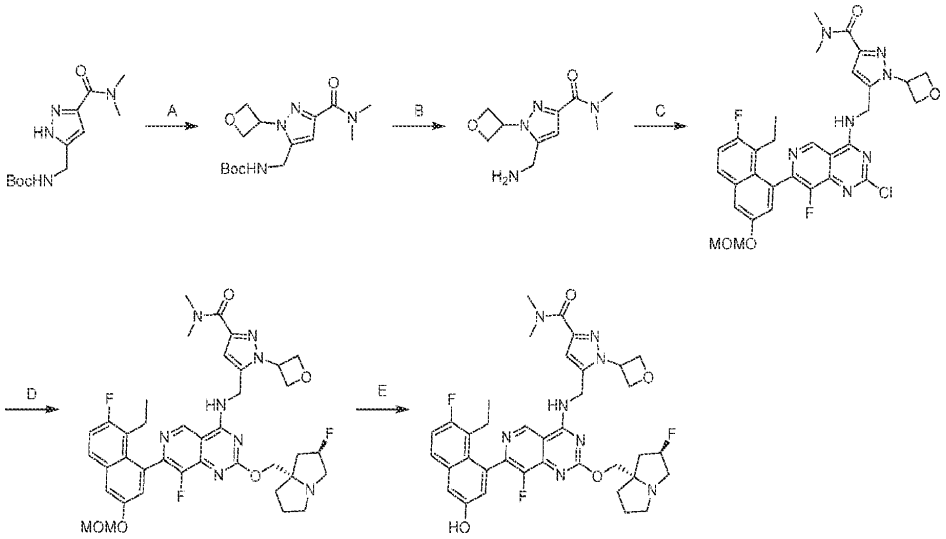
[2297] 단계 D. (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: ACN(1.0 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, pH를 7로 조정하고, 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um;이동상: 물(FA)-ACN;B%: 10% 내지 40%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(10.0 mg, 36% 수율)을 주황

색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.26-9.03 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94-7.79 (m, 1H), 7.40-7.17 (m, 3H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.76-3.49 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.38-1.19 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 616.3.

[2298] 실시예 810

[2299] 

[2300] 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드

[2301] 

[2302] 단계 A. tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트: ACN(5 mL) 중 tert-부틸 N-[[3-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-5-일]메틸]카르바메이트(686 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(1.21 g, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 324.9.

[2303] 단계 B. 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드: DCM(120 μL) 중 tert-부틸 ((3-(디메틸카르바모일)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트(70 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(369 mg, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(73 mg, CF_3COOH)을 황색 오일로서 수득하였다.

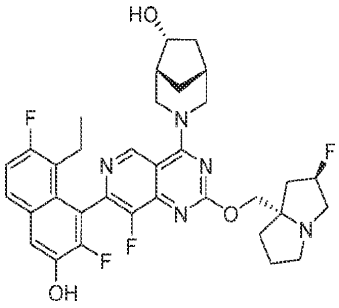
[2304] 단계 C. 5-(((2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드: DCM(1 mL) 중 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드(73.0 mg, 0.9 당량, CF_3COOH) 및 DIEA(651 mg, 21 당량)의 혼합물에 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(108 mg, 1.0 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg, 1.0 당량)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, DCM(3 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무

수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 2분에 걸쳐 35% 내지 65%]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 19% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.6.

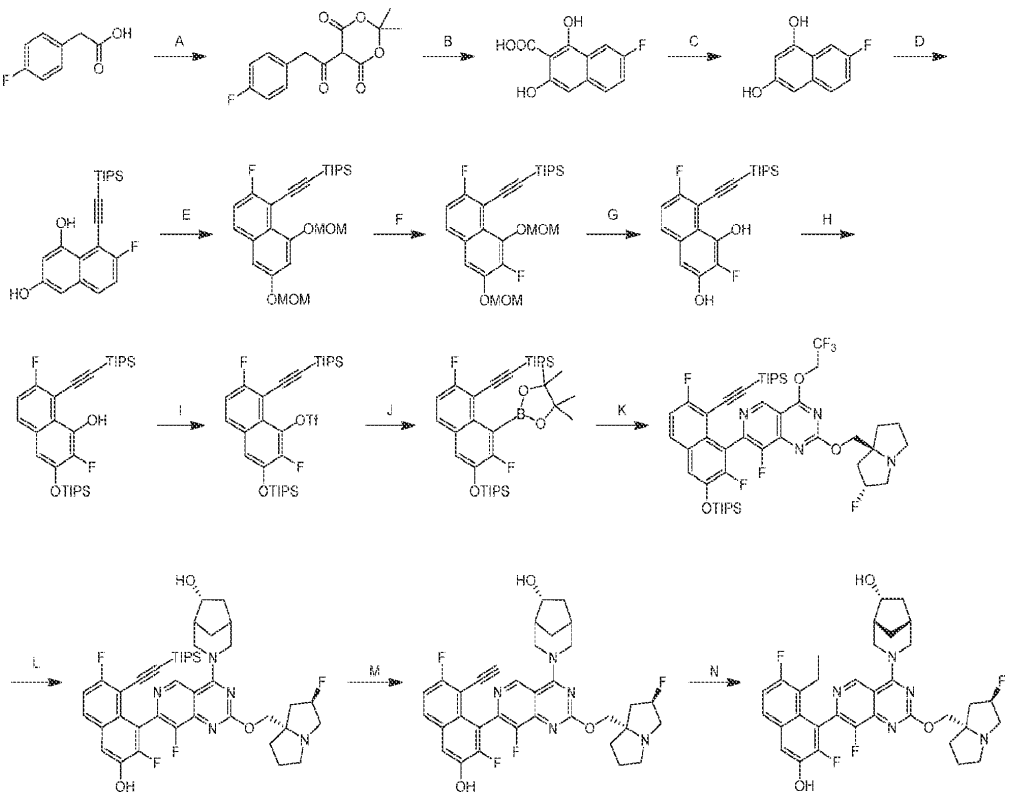
[2305] 단계 D. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드: DIEA(2 mL) 중 5-(((2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드(200 mg, 1.0 당량) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(100 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 DIEA(406 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]에 이어서, 분취용 HPLC[Waters xbridge 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 9분에 걸쳐 39% 내지 69%]로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 761.4.

[2306] 단계 E. 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드: DCM(2.5 mL) 중 5-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N,N-디메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드(25.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TFA(770 mg, 205 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 질소의 취입에 의해 농축하고, 메탄올(1 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 × 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B:ACN; B%: 60분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(6.25 mg, 24% 수율, HCOOH)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19-9.13 (m, 1H), 8.501 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.49-5.30 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.58-3.39 (m, 6H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 3H), 2.53-2.31 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.5.

[2307] 실시예 811

[2308] 

[2309] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-2,7-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[2310]

[2311] 단계 A. 5-(2-(4-플루오로페닐)아세틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온: 아세토니트릴(1.25 L) 중 2-(4-플루오로페닐)아세트산(250 g, 1.0 당량) 및 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(257 g, 1.1 당량)의 혼합물에 DMAP(16.9 g, 0.09 당량) 및 DIPEA(451 g, 2.1 당량)를 30℃ 미만에서 1시간 동안 첨가하였다. 피발로일 클로라이드(215 g, 1.1 당량)를 40℃ 미만에서 1시간 동안 상기 혼합물에 적가하였다. 반응물을 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 4 N HCl(5.00 L)로 pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(15 L)로 희석하고, 혼합물의 pH를 4 N HCl로 2로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액의 pH가 5 내지 6이 될 때까지 필터 케이크를 H_2O로 세척하였다. 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(500 g, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.36 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.72 (s, 6H).

[2312] 단계 B. 7-플루오로-1,3-디하이드록시-2-나프토산: 반응 병에 담긴 CF_3SO_3H(2.04 kg, 7.8 당량)에 5-(2-(4-플루오로페닐)아세틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(490 g, 1.0 당량)을 30℃ 미만에서 나누어 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(30 L)에 붓고, 여과하였다. 여과액의 pH가 3 내지 4가 될 때까지 필터 케이크를 H_2O로 세척하여 표제 화합물(500 g, 미정제물)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2313] 단계 C. 7-플루오로나프탈렌-1,3-디올: H_2O(1.8 L) 및 아세토니트릴(1.8 L) 중 7-플루오로-1,3-디하이드록시-2-나프토산(375 g, 미정제물)의 혼합물을 78℃에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 아세토니트릴을 제거하였다. 잔류물을 H_2O(1 L) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(0.3 L)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 × 0.5 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$(0.5 L), H_2O(0.5 L) 및 염수(0.5 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 고체를 n-헵탄 (0.8 L)에 분산시키고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(145 g, 3단계에 걸쳐 60% 수율)을 담적색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.18 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.23 (dt, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[2314] 단계 D. 7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올: 디옥산(1.5 L) 중 7-플루오로나프탈렌-1,3-디올(173 g, 1.0 당량) 및 (브로모에티닐)트리이소프로필실란(266 g, 1.05 당량)의 혼합물에 KOAc(191 g, 2.0 당량) 및 $[Ru(p\text{-시멘})Cl_2]_2$(17.8 g, 0.03 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 100℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를

에틸 아세테이트(4 × 500 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 에틸 아세테이트(3 L)에 용해시켰다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$(0.5 L) 및 염수(0.2 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1 내지 10/1]로 정제하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 n-헵탄(0.5 L)에 분산시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 n-헵탄(0.5 L)으로 세척하였다. 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(204 g, 56% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.04 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 21H).

[2315] 단계 E. ((2-플루오로-6,8-비스(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란: 디클로로메탄(500 mL) 중 7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올(50.0 g, 1.0 당량) 및 DIEA(90.1 g, 5.0 당량)의 용액에 0℃에서 브로모(메톡시)메탄(69.7 g, 4.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 희석하였다. 유기 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 20/1]로 정제하여 표제 화합물(58.0 g, 93% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.61 (dd, *J* = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.20 (s, 21H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 447.3.

[2316] 단계 F. ((2,7-디플루오로-6,8-비스(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란: THF(100 mL) 중 ((2-플루오로-6,8-비스(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(6.70 g, 1.0 당량) 및 TMEDA(1.92 g, 1.1 당량)의 용액에 0℃에서 n -BuLi(THF 중 2.5 M, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -60℃에서 THF(30 mL) 중 NFSI(5.20 g, 1.1 당량)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 15/1]로 정제하여 표제 화합물(1.90 g, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다;^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.64 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.21-1.18 (m, 21H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 465.3.

[2317] 단계 G. 2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올: MeOH(8 mL) 중 ((2,7-디플루오로-6,8-비스(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(3.00 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · MeOH(4 M, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 4/1]로 정제하여 표제 화합물(2.10 g, 82% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.11 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 21H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 377.1.

[2318] 단계 H. 2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-올: 디클로로메탄(10 mL) 중 2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올(2.10 g, 1.0 당량) 및 DIEA(1.44 g, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 클로로트리이소프로필실란(1.18 g, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 15/1]로 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 74% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.97 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.22-1.11 (m, 42H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 533.3.

[2319] 단계 I. 2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트: 디클로로메탄(20 mL) 중 2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-올(2.20 g, 1.0 당량) 및 DIEA(1.60 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 Tf_2O(1.63 g, 1.4 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 20/1]로 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 80% 수율)을 황색 오

일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.62 (dd, *J* = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 1.22-1.10 (m, 42H).

[2320] 단계 J. ((3,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)옥시)트리이소프로필실란: 아세토니트릴(20 mL) 중 2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트(1.20 g, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(924 mg, 4.0 당량) 및 TEA(730 mg, 4.0 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(132 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올(0.5 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 15/1]로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.57 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 12H), 1.19-1.16 (m, 21H), 1.15-1.11 (m, 21H).

[2321] 단계 K. 7-(2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(2.5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(246 mg, 1.2 당량), ((3,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-일)옥시)트리이소프로필실란(300 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(물 중 1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(34.0 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 21 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 919.5.

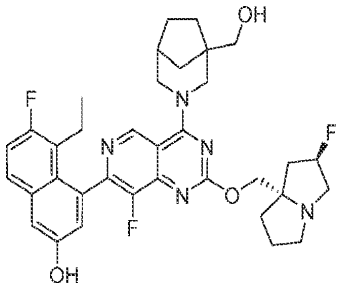
[2322] 단계 L. (1R,5R,6R)-3-(7-(2,7-디플루오로-3-하이드록시-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.8 mL) 중 7-(2,7-디플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(120 mg, 1.0 당량), (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(24.9 mg, 1.5 당량) 및 4 Å 분자체(30 mg)의 혼합물에 DIEA(50.6 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 표제 화합물(200 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 790.4.

[2323] 단계 M. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에티닐-2,7-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(2,7-디플루오로-3-하이드록시-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(384 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(45.0 mg, 2단계에 걸쳐 56% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[2324] 단계 N. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-2,7-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에티닐-2,7-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(45.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 Pd/C(20 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 psi) 하에 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 17% 내지 47%]로 정제하여 표제 화합물(8.76 mg, 19% 수율, HCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하

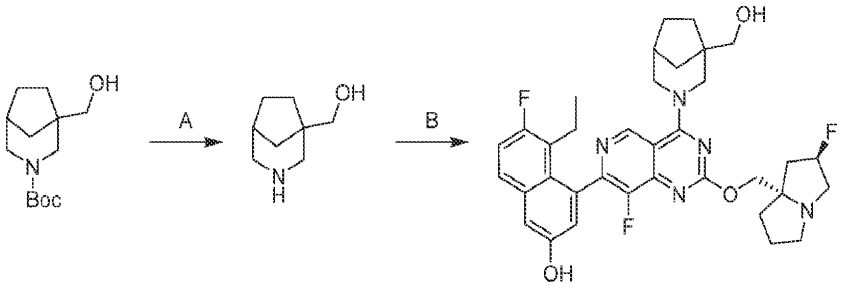
였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.35-9.22 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.50-5.29 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 3.91-3.73 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 4H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.52-2.17 (m, 7H), 2.14-1.88 (m, 5H), 1.82 (br s, 1H), 1.39 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 0.78 (td, *J* = 7.2, 10.8 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.3.

[2325] 실시예 812



[2326]

[2327] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

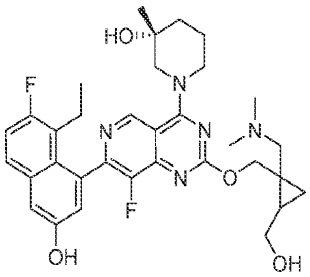


[2328]

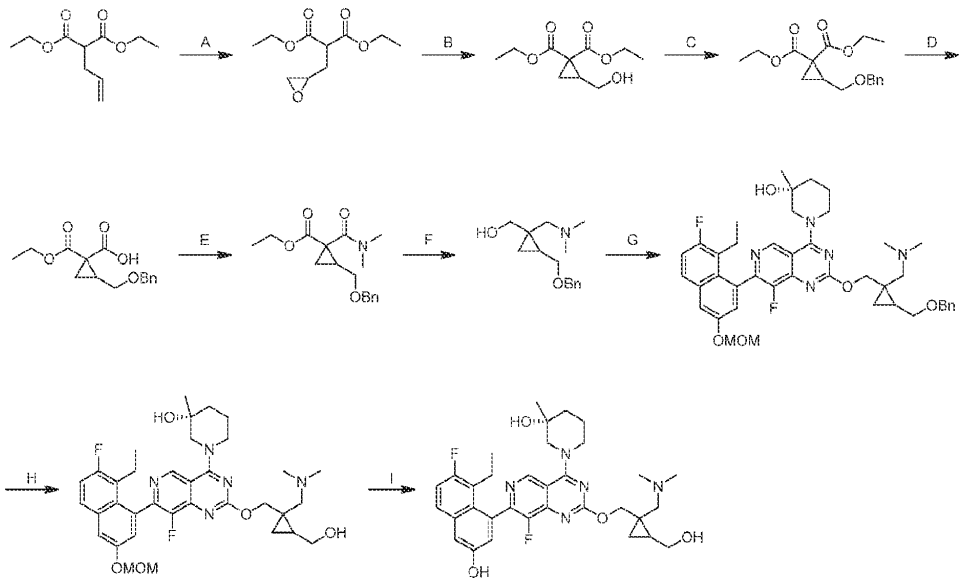
[2329] 단계 A. 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일메탄올: MeCN(1 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 2.00 mL, 19 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(50.0 mg, 85.45% 수율, 하이드로클로라이드)을 제공하였다.

[2330] 단계 B. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(140 mg, 1.0 당량)의 용액에 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일메탄올 하이드로클로라이드(50.0 mg, 1.5 당량), DIEA(152 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B:ACN; B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(43.0 mg, 27% 수율, HCOOH)을 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.96 - 8.84 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.17 - 6.78 (m, 3H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.62 - 4.20 (m, 4H), 3.56 - 2.96 (m, 10H), 2.53 - 2.09 (m, 6H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.57 - 1.16 (m, 5H), 0.78 (br d, *J* = 5.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[2331] 실시예 813

[2332] 

[2333] (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2334] 

[2335] 단계 A. 디에틸 2-(옥시란-2-일메틸)말로네이트: DCM(100 mL) 중 디에틸 2-알릴프로판디오에이트(10.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 m-CPBA(12.9 g, 80% 순도, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 25℃에서 석유 에테르(100 mL)로부터 재결정화하고, 고체를 포화 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL)으로 분쇄하여 표제 화합물(10.4 g, 85% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.23-4.09 (m, 4H), 3.47 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.21 (dt, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 6H).

[2336] 단계 B. 디에틸 2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: THF(50 mL) 중 디에틸 2-(옥시란-2-일메틸)말로네이트(5.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 $Mg(ClO_4)_2$(5.16 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 × 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 75 mL/분으로 0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.32-4.17 (m, 4H), 3.96 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 9.6, 12.4 Hz, 1H), 2.15 (ddt, *J* = 5.2, 7.2, 9.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 1.36-1.21 (m, 9H).

[2337] 단계 C. 디에틸 2-((벤질옥시)메틸)사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: DMF(5 mL) 중 디에틸 2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(598 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 BnBr(791 mg, 2.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(5 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4

상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 20 mL/분으로 0 내지 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(490 mg, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.36-7.28 (m, 5H), 4.45 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.28-4.08 (m, 4H), 3.53 (dq, *J* = 6.4, 10.8 Hz, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.55 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 1.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[2338] 단계 D. 2-((벤질옥시)메틸)-1-(에톡시카르보닐)사이클로프로판카르복실산: EtOH(6 mL) 중 디에틸 2-((벤질옥시)메틸)사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트(420 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 NaOH 수용액(1 M, 1.51 mL, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 pH = 2로 조정하고, H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 표제 화합물(350 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.38-7.29 (m, 5H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.23 (qd, *J* = 7.2, 10.8 Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.6, 10.8 Hz, 1H), 2.47 (dq, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2339] 단계 E. 에틸 2-((벤질옥시)메틸)-1-(디메틸카르바모일)사이클로프로판카르복실레이트: DCM(3 mL) 중 2-(벤질옥시메틸)-1-에톡시카르보닐-사이클로프로판카르복실산(240 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(141 mg, 2.0 당량, HCl 염)의 혼합물에 HATU(656 mg, 2.0 당량) 및 DIEA(557 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(3 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(6 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(3 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 36 mL/분으로 0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 68% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.38-7.29 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.28-4.09 (m, 2H), 3.86 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

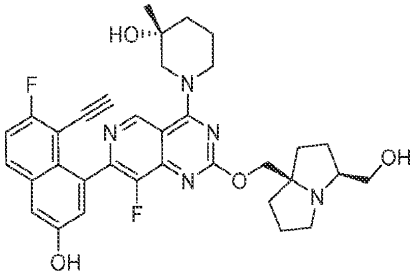
[2340] 단계 F. (2-((벤질옥시)메틸)-1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메탄올: THF(30 mL) 중 에틸 2-(벤질옥시메틸)-1-(디메틸카르바모일)사이클로프로판카르복실레이트(3.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 LAH(1.86 g, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 포화 Na_2SO_4 수용액(6 mL)을 혼합물에 조심스럽게 적가하였다. 15분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 미정제 표제 화합물(1.70 g, 69% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2341] 단계 G. (3R)-1-(2-((2-((벤질옥시)메틸)-1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(5 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(683 mg, 1.0 당량) 및 (2-((벤질옥시)메틸)-1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메탄올(500 mg, 0.97 당량)의 혼합물에 -10℃에서 NaHMDS(1 M THF 용액, 1.55 mL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH_4Cl 수용액(포화 10 mL)으로 켄칭하고, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(2 × 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: YMC Triart C18 150*25 mm*5 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 13% 내지 43%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(320 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.25-9.07 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (br dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.71-6.41 (m, 2H), 5.37-5.23 (m, 2H), 4.89-4.65 (m, 1H), 4.62-4.40 (m, 5H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.35-3.07 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 6H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.33-2.04 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.46 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.87 (br dd, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 742.4.

[2342] 단계 H. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: EtOAc(1 mL) 중 (3R)-1-(2-((2-((벤질옥시)메틸)-1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(10.0 mg, 10% 순도) 및 $Pd(OH)_2$/C(10.0 mg, 20% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 47% 내지 77%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 46% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24 (td, *J* = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 5.43-5.24 (m, 2H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.64-4.35 (m, 2H), 4.30-4.14 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 5H), 3.38-3.20 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.98-1.60 (m, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.96-0.76 (m, 4H), 0.75-0.60 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 652.3.

[2343] 단계 I. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(1 mL) 중 (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(43.9 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH(4 M, 0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액(5 mL, 포화)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 17% 내지 37%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(6.50 mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.34 (br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.90 (br dd, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.80 (br s, 7H), 2.49 (br dd, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 2.33-2.07 (m, 2H), 1.95-1.69 (m, 3H), 1.43 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.01-0.75 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 608.2.

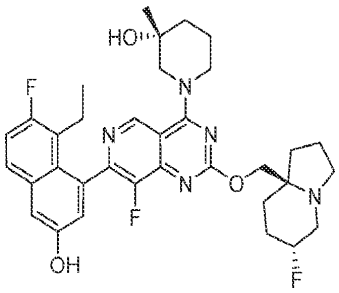
[2344] 실시예 814

[2345] 

[2346] (R)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

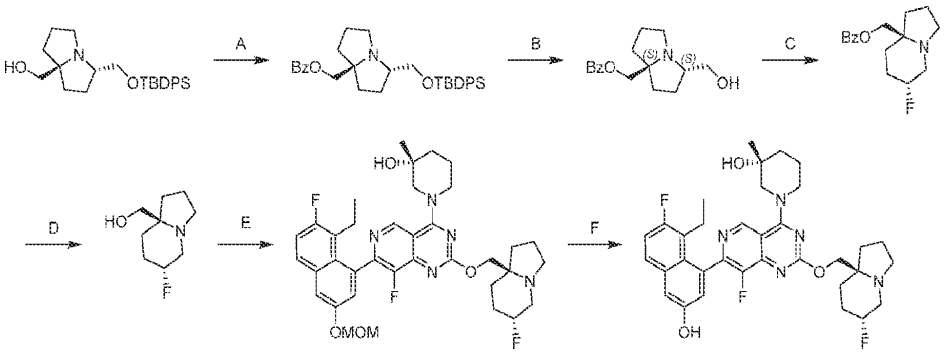
[2347] 실시예 809에 따른 합성하였다. 표제 화합물을 황색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27-9.01 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.51 (br s, 3H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 19.6 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: m/z = 616.3.

[2348] 실시예 815



[2349]

[2350] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((6R,8aS)-6-플루오로헥사하이드로인돌리진-8a(1H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2351]

[2352] 단계 A. ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메틸 벤조에이트: DCM(26 mL) 중 ((3R,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(2.6 g, 1 당량)의 용액에 0℃에서 TEA(1.28 g, 1.77 mL, 2 당량) 및 BzCl(1.34 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(80 mL)로 세척하고, DCM(3 × 50 mL)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(2.9 g, 88.94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 4H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 10H), 4.53 - 4.33 (m, 2H), 3.99 (br s, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 1H), 2.20 (br dd, *J* = 3.9, 6.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.59 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

[2353] 단계 B. ((3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메틸 벤조에이트: DMF(30 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메틸 벤조에이트(2.9 g, 1 당량)의 용액에 CsF(8.57 g, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.42 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.04 (dt, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.98 (dd, *J* = 8.0, 13.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H).

[2354] 단계 C. ((6R,8aS)-6-플루오로헥사하이드로인돌리진-8a(1H)-일)메틸 벤조에이트: DCM(20 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메틸 벤조에이트(300 mg, 1 당량)의 용액에 0℃에서 DAST(526 mg, 3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응은 4개의 배치로 설정되었다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO3(10 mL)으로 켄칭하고, DCM(2 × 20 mL)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(330 mg, 35.20% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.04 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.83 - 4.60 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.2

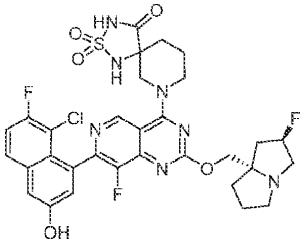
Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.76 - 1.63 (m, 2H)

[2355] 단계 D. ((6R,8aS)-6-플루오로헥사하이드로인돌리진-8a(1H)-일)메탄올: MeOH(2 mL) 중 [(6R,8aS)-6-플루오로-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1H-인돌리진-8a-일]메틸 벤조에이트(200 mg, 1 당량)의 용액에 NaOMe(5 M, 144 uL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.5 mL)로 켄칭하고, 석유 에테르(3 × 1 mL)로 세척하고, 농축하고, DCM(5 mL)으로 희석하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(107 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.77 - 4.50 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.32 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.05 - 1.55 (m, 9H).

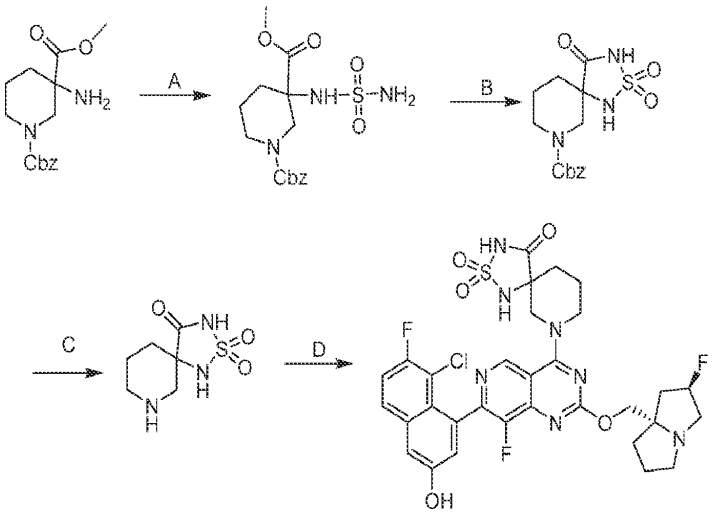
[2356] 단계 E. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((6R,8aS)-6-플루오로헥사하이드로인돌리진-8a(1H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(2 mL) 중 [(6R,8aS)-6-플루오로-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1H-인돌리진-8a-일]메탄올(50.00 mg, 1.0 당량) 및 (3R)-1-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(153 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaHMDS(1 M, 433 uL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 39% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 666.3

[2357] 단계 F. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((6R,8aS)-6-플루오로헥사하이드로인돌리진-8a(1H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(0.5 mL) 중 (3R)-1-[2-[[(6R,8aS)-6-플루오로-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1H-인돌리진-8a-일]메톡시]-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(40 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/MeOH(2 M, 0.5 mL, 16.6 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, rep-HPLC[Phenomenex C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 16% 내지 46%]로 정제하여 표제 화합물(8.85 mg, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.66 (br dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 4.56 (br d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 4.50 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.54 - 2.39 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 0.81 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.3

[2358] 실시예 816

[2359] 

[2360] 7-(7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 2,2-디옥사이드



[2361]

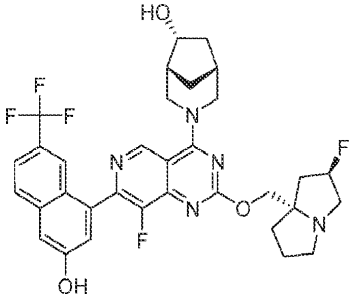
[2362] 단계 A. 1-벤질 3-메틸 3-(설파모일아미노)피페리딘-1,3-디카르복실레이트: THF(10 mL) 중 1-벤질 3-메틸 3-아미노피페리딘-1,3-디카르복실레이트(1.35 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TEA(1.87 g, 4.0 당량) 및 설파모일 클로라이드(1.07 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안, 그리고 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 11% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2363] 단계 B. 벤질 4-옥소-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 2,2-디옥사이드: MeOH(2 mL) 중 NaOMe(349 mg, 6.0 당량)의 용액에 MeOH(1.5 mL) 중 1-벤질 3-메틸 3-(설파모일아미노)피페리딘-1,3-디카르복실레이트(400 mg, 1.0 당량)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응물을 68℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 13% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+23): m/z = 362.0.

[2364] 단계 C. 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 2,2-디옥사이드: MeOH(1 mL) 중 Pd/C(25.0 mg, 10% 순도)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 벤질 4-옥소-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(60.0 mg, 1.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(30.0 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

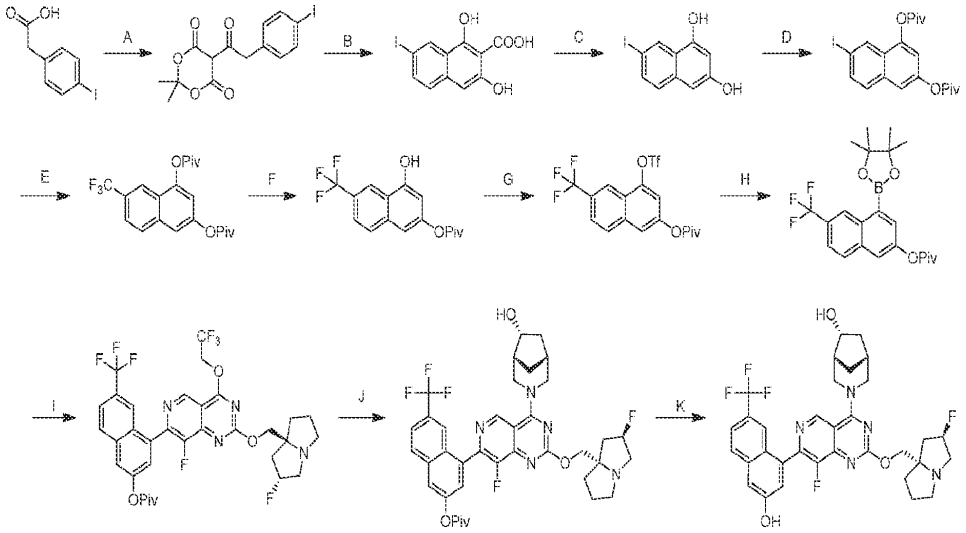
[2365] 단계 D. 7-(7-(8-클로로-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 2,2-디옥사이드: DMF(0.1 mL) 중 7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 2,2-디옥사이드(45.6 mg, 미정제물)의 용액에 DIEA(54.8 mg, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 16% 내지 46%, 10분] 및 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge C18 150 × 50 mm × 10 μm; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 17% 내지 47%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(11.3 mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.15 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 1.2, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 5.68-5.47 (m, 1H), 4.81-4.55 (m, 4H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.87-2.40 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 4H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.93 (br dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 704.2.

[2366] 실시예 817



[2367]

[2368] (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[2369]

[2370] 단계 A. 5-(2-(4-요오도페닐)아세틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온: 아세토니트릴(150 mL) 중 2-(4-요오도페닐)아세트산(30.0 g, 1.0 당량) 및 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(18.1 g, 1.1 당량)의 용액에 30℃ 미만에서 DMAP(1.26 g, 0.09 당량) 및 DIEA(31.1 g, 2.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물에 피발로일 클로라이드(15.2 g, 1.1 당량)를 40℃ 미만에서 적가하였다. 반응물을 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 15℃ 미만에서 4 M HCl(500 mL)을 첨가하여 pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1 L)로 희석하고, 혼합물의 pH를 4 N HCl로 2로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액의 pH가 5 내지 6이 될 때까지 필터 케이크를 물로 세척하였다. 필터 케이크는 백색 고체로서 표제 화합물(40.0 g, 89% 수율)이었다; LCMS (ESI, M-1): m/z = 386.9.

[2371] 단계 B. 1,3-디하이드록시-7-요오도-2-나프토산: 5-(2-(4-요오도페닐)아세틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(40.0 g, 1.0 당량)을 CF_3SO_3H(136 g, 8.8 당량)에 30℃ 미만에서 나누어 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(500 mL)에 서서히 붓고, 여과하였다. 여과액의 pH가 3 내지 4가 될 때까지 필터 케이크를 물로 세척하였다. 필터 케이크는 황색 고체로서 표제 화합물(20.0 g, 57% 수율)이었다; LCMS (ESI, M-1): m/z = 328.8.

[2372] 단계 C. 7-요오도나프탈렌-1,3-디올: 아세토니트릴(600 mL) 및 물(450 mL) 중 1,3-디하이드록시-7-요오도-2-나프토산(30.0 g, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5/1 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 46% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2373] 단계 D. 7-요오도나프탈렌-1,3-디일 비스(2,2-디메틸프로파노에이트): THF(40 mL) 중 7-요오도나프탈렌-1,3-디올(4.00 g, 1.0 당량), DIEA(9.04 g, 12.2 mL, 5.0 당량) 및 DMAP(170 mg, 0.1 당량)의 용액에 0℃에서 피발로일 클로라이드(5.90 g, 3.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수

황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1/0]로 정제하여 표제 화합물(4.00 g, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2374] 단계 E. 7-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1,3-디일 비스(2,2-디메틸프로파노에이트): DMAC(90 mL) 중 7-요오도나프탈렌-1,3-디일 비스(2,2-디메틸프로파노에이트)(6.00 g, 1.0 당량) 및 CuI(25.1 g, 10 당량)의 혼합물에 25℃에서 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(53.3 g, 21 당량)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1/0]로 정제하여 표제 화합물(2.00 g, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2375] 단계 F. 4-하이드록시-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트: THF(20 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 7-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1,3-디일 비스(2,2-디메틸프로파노에이트)(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H_2O(233 mg, 2.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 2 M HCl로 pH를 2로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1/0 내지 4/1]로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.57-10.42 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

[2376] 단계 G. 6-(트리플루오로메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)나프탈렌-2-일 피발레이트: DCM(5 mL) 중 4-하이드록시-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트(330 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(273 mg, 2.0 당량)의 용액에 -40℃에서 Tf_2O(358 mg, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100/1 내지 16/1]로 정제하여 표제 화합물(330 mg, 66% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.36 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.46-1.40 (m, 9H).

[2377] 단계 H. 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트: ACN(12 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)나프탈렌-2-일 피발레이트(330 mg, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(380 mg, 4.0 당량) 및 TEA(301 mg, 4.0 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(54.3 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(0.5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100/1 내지 6/1]로 정제하여 표제 화합물(170 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 21H).

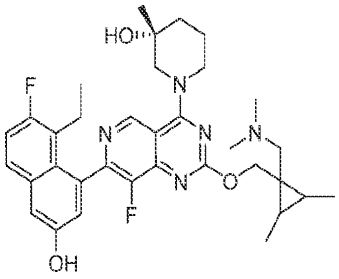
[2378] 단계 I. 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트: 메톡시사이클로펜탄(2.5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(156 mg, 1.0 당량), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트(150 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(물 중 1.5 M, 3.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(25.9 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 표제 화합물(400 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 699.3.

[2379] 단계 J. 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5R,6R)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트: DMF(1.5 mL) 중 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피

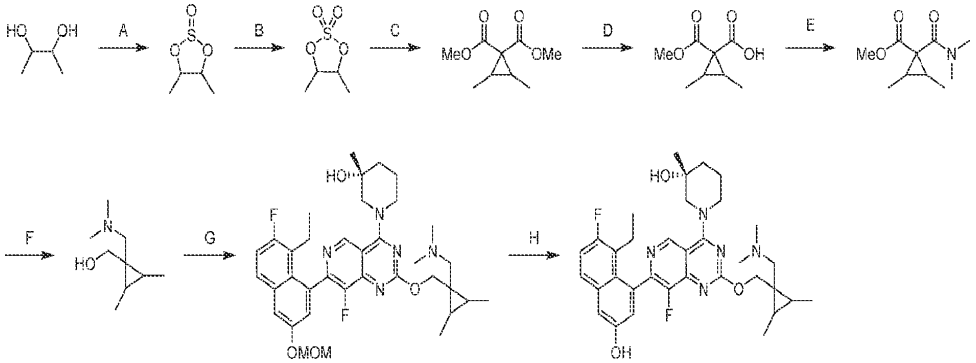
롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트(360 mg, 1.0 당량), (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(131 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 혼합물에 DIEA(200 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 표제 화합물(600 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2380] 단계 K. (1R,5R,6R)-3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(8 mL) 중 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5R,6R)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-(트리플루오로메틸)나프탈렌-2-일 피발레이트(600 mg, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H_2O(물 중 3 M, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건] 및 분취용 HPLC[컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 19% 내지 49%] 및 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge BEH C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 52% 내지 82%]로 정제하여 표제 화합물(26.5 mg, 3단계에 걸쳐 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.33 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 5.46-5.21 (m, 1H), 4.94 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.79 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.44-4.18 (m, 3H), 3.78 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.54-3.32 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.46-2.10 (m, 6H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.40 (td, *J* = 3.2, 14.0 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.3.

[2381] 실시예 818

[2382] 

[2383] (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2384] 

[2385] 단계 A. 4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2-옥사이드: DCM(10 mL) 중 부탄-2,3-디올(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 $SOCl_2$(1.72 g, 1.3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하고, 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고, 30분 동안 교반한 다음, DCM(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(1.50 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.16 - 4.95 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 6H).

[2386] 단계 B. 4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥사이드: DCM(30 mL) 및 ACN(30 mL)의 혼합 용매 중 4,5-디메

틸-1,3,2-디옥사티올란 2-옥사이드(10.0 g, 1.0 당량)의 용액에 H_2O(60 mL) 중 $RuCl_3$(15.2 mg, 0.001 당량)의 용액을 적가한 후, $NaIO_4$(17.3 g, 1.1 당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(30 mL)에 붓고, 30분 동안 교반한 다음, DCM(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 4 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 48 mL/분으로 0 내지 50% 에틸아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(10.5 g, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.26 - 5.00 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 6H).

[2387] 단계 C. 디메틸 2,3-디메틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: DMF(60 mL) 중 디메틸 프로판디오에이트(6.77 g, 1.2 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(4.27 g, 60% 순도, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥사이드(6.50 g, 1.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(300 mL)에 붓고, 30분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(2 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 150 mL/분으로 0 내지 20% 에틸아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(3.60 g, 45% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.15 - 1.11 (m, 6H)

[2388] 단계 D. 1-(메톡시카르보닐)-2,3-디메틸사이클로프로판카르복실산: MeOH(16 mL) 중 디메틸 2,3-디메틸사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트(1.60 g, 1.0 당량)의 용액에 NaOH 수용액(2 M, 5.16 mL, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH = 2가 될 때까지 1 M HCl로 산성화하고, H_2O(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(1.48 g, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.87 - 3.80 (m, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 6H).

[2389] 단계 E. 메틸 1-(디메틸카르바모일)-2,3-디메틸사이클로프로판카르복실레이트: DCM(10 mL) 중 1-(메톡시카르보닐)-2,3-디메틸사이클로프로판카르복실산(925 mg, 1.0 당량), N-메틸메탄아민(876 mg, 2.0 당량, HCl 염), HATU(4.08 g, 2.0 당량) 및 DIEA(3.47 g, 5.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(30 mL)에 붓고, 5분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(60 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 36 mL/분으로 0 내지 50% 에틸아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 75% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.67 - 3.57 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 3H), 2.86 - 2.76 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 6H).

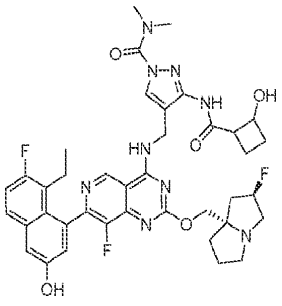
[2390] 단계 F. (1-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디메틸사이클로프로필)메탄올: THF(10 mL) 중 메틸 1-(디메틸카르바모일)-2,3-디메틸사이클로프로판카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 $LiAlH_4$(890 mg, 5.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2SO_4 수용액(6 mL)으로 켄칭하고, 여과하고, 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(737 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2391] 단계 G. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(4 mL) 중 (3R)-1-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(433 mg, 1.0 당량) 및 (1-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디메틸사이클로프로필)메탄올(200 mg, 0.97 당량)의 용액에 0℃에서 NaHMDS(1 M, 983 uL, 1.5 당량)를 적가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B:

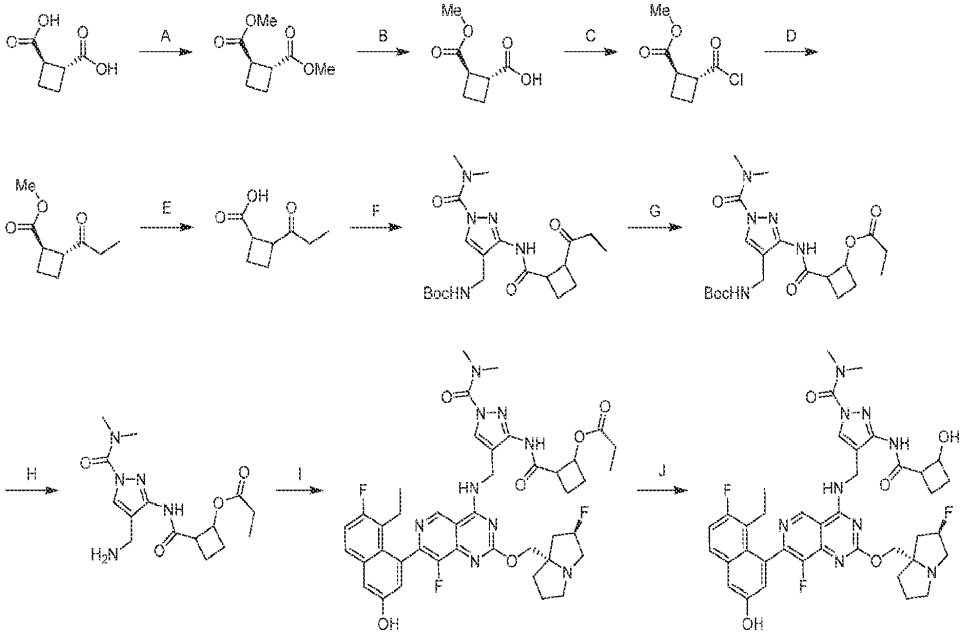
ACN, B%: 10분에 걸쳐 22% 내지 52%]로 정제하여 표제 화합물(152 mg, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 650.3.

[2392] 단계 H. (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl/MeOH(4 M, 1 mL) 중 (3R)-1-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디메틸사이클로프로필)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(120 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 16% 내지 46%]로 정제하여 표제 화합물(54.4 mg, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 3H), 4.32 (br t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 6H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.73 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.18 (br d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ = -121.12 (br s, 1F), -139.82 (br s, 1F); LCMS (ESI, M+1): m/z = 606.4.

[2393] 실시예 819

[2394] 

[2395] 4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-(2-하이드록시사이클로부탄-1-카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드

[2396] 

[2397] 단계 A. 디메틸 (1R,2R)-사이클로부탄-1,2-디카르복실레이트: MeOH(5 mL) 중 (1R,2R)-사이클로부탄-1,2-디카르복실산(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 황산(460 mg, 1.4 당량)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(515 mg, 86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.69 (s, 6 H), 3.33-3.47 (m, 2 H), 2.13-2.20 (m, 4 H).

[2398] 단계 B. (1R,2R)-2-(메톡시카르보닐)사이클로부탄-1-카르복실산: 디옥산(8 mL) 및 H_2O(8 mL) 중 디메틸 (1R,2R)-사이클로부탄-1,2-디카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaOH(1 M, 2.90 mL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(5 mL)로 pH = 2 내지 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트(40 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(360 mg, 78% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.66-3.78 (m, 3 H), 3.39-3.52 (m, 2 H), 2.17-2.30 (m, 4 H).

[2399] 단계 C. 메틸 (1R,2R)-2-(클로로카르보닐)사이클로부탄-1-카르복실레이트: DCM(6 mL) 중 (1R,2R)-2-(메톡시카보닐)사이클로부탄-1-카르복실산(350 mg, 1.0 당량) 및 염화옥살릴(308 mg, 1.1 당량)의 용액에 0℃에서 DMF(51.7 mg, 0.32 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(350 mg, 89.55% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2400] 단계 D. 메틸 (1R,2R)-2-프로피오닐사이클로부탄-1-카르복실레이트: 톨루엔(5 mL) 중 메틸 (1R,2R)-2-(클로로카르보닐)사이클로부탄-1-카르복실레이트(350 mg, 1.0 당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드(72.51 mg, 0.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. $ZnEt_2$(1 M, 2.38 mL, 1.2 당량)를 0℃에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(5 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 44% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.67-3.73 (m, 3 H), 3.33-3.57 (m, 2 H), 2.37-2.47 (m, 2 H), 2.05-2.20 (m, 4 H), 1.03-1.08 (m, 3 H).

[2401] 단계 E. 2-프로피오닐사이클로부탄-1-카르복실산: THF(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 메틸 (1R,2R)-2-프로피오닐사이클로부탄-1-카르복실레이트(3.00 g, 1.0 당량)의 용액에 KOH(2.97 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(40 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 화합물(2.00 g, 73% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.08-12.14 (m, 1 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 3.13-3.23 (m, 1 H), 2.41 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 2 H), 1.96-2.05 (m, 4 H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[2402] 단계 F. tert-부틸 ((1-(디메틸카르바모일)-3-(2-프로피오닐사이클로부탄-1-카르복사미도)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트: DCM(10 mL) 중 tert-부틸 ((3-아미노-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(200 mg, 1.0 당량) 및 (2-프로피오닐사이클로부탄-1-카르복실산(551 mg, 5.0 당량)의 용액에 DIEA(365 mg, 4.0 당량) 및 HATU(537 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(40 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(200 mg, 67% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 422.4.

[2403] 단계 G. 2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)카르바모일)사이클로부틸 프로피오네이트: DCM(20 mL) 중 tert-부틸 ((1-(디메틸카르바모일)-3-(2-프로피오닐사이클로부탄-1-카르복사미도)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(200 mg, 1.0 당량) 및 트리플루오로아세트산 무수물(1.49 g, 15 당량)의 용액에 0℃에서 H_2O_2(807 mg, 30% 순도, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하

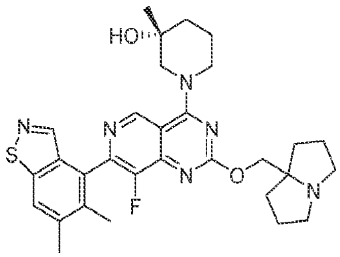
였다. 혼합물을 0℃에서 수성 아황산나트륨 용액(60 mL)으로 켄칭하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH = 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(60 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(200 mg, 96% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 438.2.

[2404] 단계 H. 2-((4-(아미노메틸)-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)카르바모일)사이클로부틸 프로피오네이트: 디옥산(3 mL) 중 2-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)카르바모일)사이클로부틸 프로피오네이트(150 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 4.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(100 mg, 86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 338.0

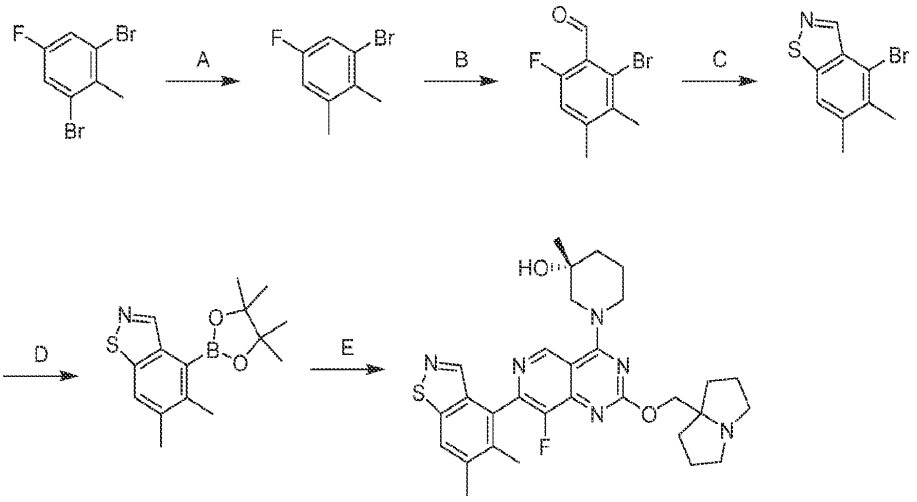
[2405] 단계 I. 2-((1-(디메틸카르바모일)-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)카르바모일)사이클로부틸 프로피오네이트: MeCN(1 mL) 및 DMF(1 mL) 중 2-((4-(아미노메틸)-1-(디메틸카르바모일)-1H-피라졸-3-일)카르바모일)사이클로부틸 프로피오네이트(30.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(트리플루오로메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(52.7 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 K_3PO_4(189 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(300 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Waters xbridge 150 × 25 mm 10 um; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 31% 내지 61%, 8분]로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 830.5.

[2406] 단계 J. 4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-(2-하이드록시사이클로부탄-1-카르복사미도)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-카르복사미드: MeOH(1 mL) 중 2-((1-(디메틸카르바모일)-4-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)카르바모일)사이클로부틸 프로피오네이트(15.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3(0.1 M, 0.7 mL, 4.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 HCOOH(0.5 M, 0.5 mL, 10 당량)로 켄칭하고, 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN;B%: 12% 내지 42%, 8분]로 정제하여 표제 화합물(1.97 mg, 12% 수율, HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.12-9.17 (m, 1 H), 8.46-8.58 (m, 1 H), 8.16-8.27 (m, 1 H), 7.63-7.72 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 7.20-7.28 (m, 1 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 5.45-5.54 (m, 1 H), 5.26-5.44 (m, 1 H), 4.65-4.76 (m, 2 H), 4.30-4.49 (m, 2 H), 3.50-3.68 (m, 1 H), 3.35 (br s, 4 H), 3.13 (br s, 8 H), 2.41-2.53 (m, 3 H), 2.27-2.34 (m, 1 H), 2.20-2.25 (m, 1 H), 2.08 (br d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.96 (br dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1 H), 1.73-1.84 (m, 1 H), 0.73-0.82 (m, 3 H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 774.8.

[2407] 실시예 820

[2408] 

[2409] (3R)-1-(7-(5,6-디메틸벤조[d]이소티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2410]

[2411] 단계 A. 1-브로모-5-플루오로-2,3-디메틸벤젠: 디옥산(50 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 1,3-디브로모-5-플루오로-2-메틸벤젠(3.5 g, 1 당량), 칼륨 트리플루오로(메틸)보레이트(2.07 g, 1.3 당량)의 혼합물에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(956 mg, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(3.61 g, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 석유 에테르(100 mL)로 희석하고, 염수(2 × 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0)로 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 미정제물)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2412] 단계 B. 2-브로모-6-플루오로-3,4-디메틸벤즈알데히드: THF(150 mL) 중 1-브로모-5-플루오로-2,3-디메틸벤젠(7 g, 1 당량)의 용액에 -78℃에서 LDA(2 M, 22.4 mL, 1.3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -78℃에서 THF(4 mL) 중 DMF(2.77 g, 1.1 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NH_4Cl 용액(100 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 20/1)로 정제하여 표제 화합물(0.9 g, 11% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 231.0, 233.0.

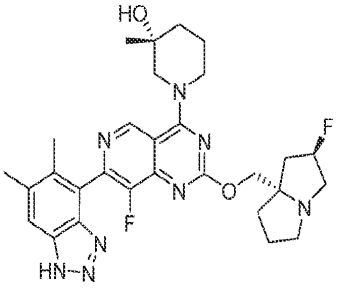
[2413] 단계 C. 4-브로모-5,6-디메틸벤조[d]이소티아졸: 2-메톡시에탄올(5 mL) 중 2-브로모-6-플루오로-3,4-디메틸벤즈알데히드(0.9 g, 1 당량) 및 $NH_3 \cdot H_2O$(5 mL, 28% 순도, 9.33 당량)의 혼합물에 황(125 mg, 1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 염수(3 × 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z=242.0, 244.0.

[2414] 단계 D. 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]이소티아졸: 디옥산(5 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1,2-벤조티아졸(300 mg, 1.0 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(503 mg, 1.6 당량)의 용액에 KOAc(365 mg, 3.0 당량) 및 PCy_3 Pd G2(73.2 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 31% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 290.0.

[2415] 단계 E. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸벤조[d]이소티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(0.5 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량) 및 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]이소티아졸(79.6 mg, 1.2 당량)

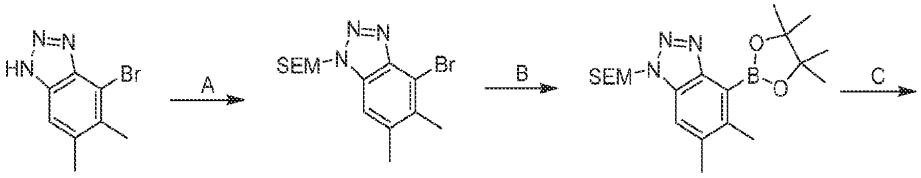
의 용액에 K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 459 μL, 3.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(16.7 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(FA)-CAN; B%: 10분에 걸쳐 14% 내지 44%]로 정제하여 표제 화합물(62.7 mg, 48% 수율, 0.81 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.62 (s, 3H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 5H), 2.22-2.10 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.29 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 563.2.

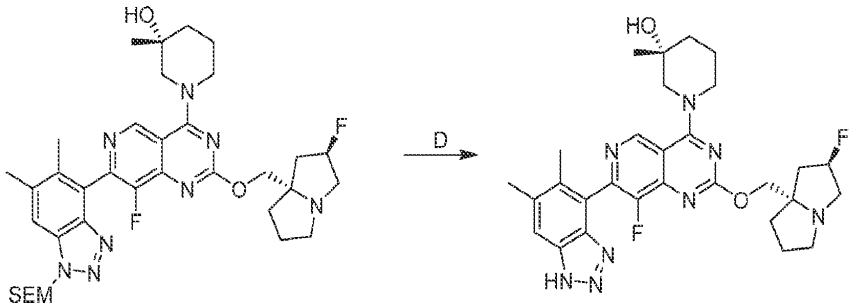
[2416] 실시예 821



[2417]

[2418] (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올





[2419]

[2420] 단계 A. 4-브로모-5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸: 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(20.0 g, 1.0 당량)의 혼합물에 NaH(5.31 g, 60% 순도, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란(29.5 g, 2.0 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(20 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 5/1]로 정제하여 표제 화합물(14.5 g, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 356.0, 358.0.

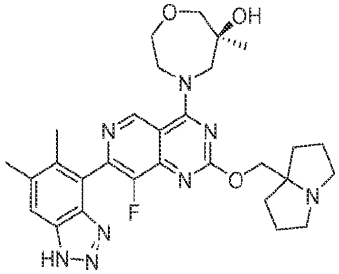
[2421] 단계 B. 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸: 디옥산(120 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(12.0 g, 1.0 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(12.8 g, 1.5 당량)의 용액에 KOAc(9.92 g, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(3.70 g, 0.15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100

mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(7.00 g, 24% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 404.2.

[2422] 단계 C. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 메톡시사이클로펜탄(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(170 mg, 1.0 당량) 및 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(227 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 cataCXium A Pd G3(40.9 mg, 0.15 당량) 및 Cs_2CO_3(336 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 695.3.

[2423] 단계 D. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디클로로메탄(1 mL) 중 (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(164 mg, 10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(2 mL)로 희석하였다. 혼합물을 0℃에서 NaOH 용액(10% w/w)으로 pH = 10으로 조정하고, 디클로로메탄(3 × 2 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 9% 내지 39%]로 정제하여 표제 화합물(40.4 mg, 49% 수율, 0.78 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.47-9.17 (m, 1H), 8.55-8.28 (m, 1H), 7.92-7.66 (m, 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 4.71-4.48 (m, 3H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.91-3.58 (m, 4H), 3.52-3.33 (m, 1H), 2.68-2.43 (m, 5H), 2.39-2.21 (m, 6H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 565.3.

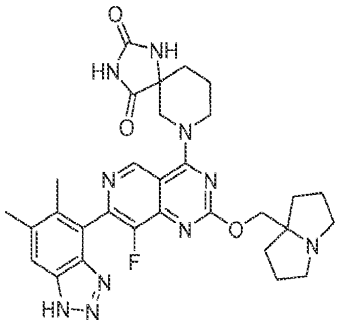
[2424] 실시예 822

[2425] 

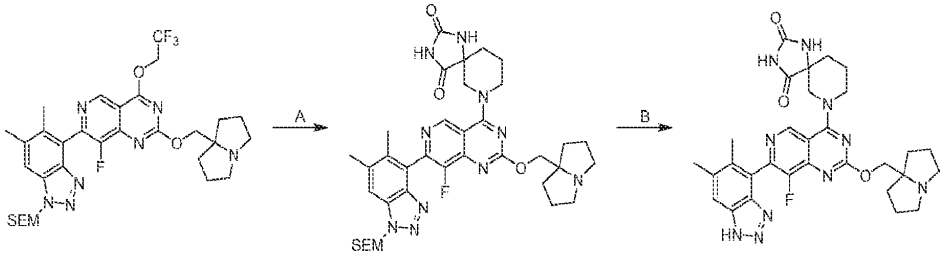
[2426] (6S)-4-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올

[2427] 실시예 821에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.64 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.60-4.47 (m, 4H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.29 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 563.4.

[2428] 실시예 823

[2429] 

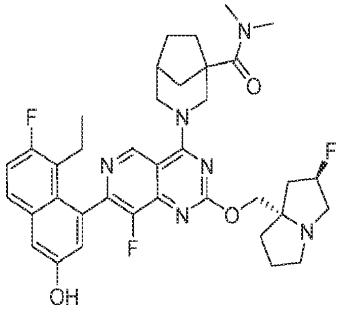
[2430] 7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[2431] 

[2432] 단계 A. 7-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(1 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(실시예 732 단계 A-B에 따라 합성됨, 150 mg, 1.0 당량), 1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(76.7 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)의 혼합물에 DIEA(87.9 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 731.1.

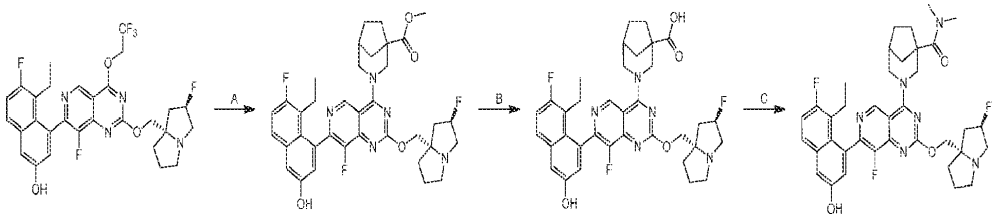
[2433] 단계 B. 7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: 디클로로메탄(0.5 mL) 중 7-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(100 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 TFA(1.54 g, 99 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)으로 pH를 8로 조정하고, 디클로로메탄(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 5% 내지 35%]로 정제하여 표제 화합물(13.4 mg, 16% 수율, 0.67 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 3H), 4.51-4.29 (m, 1H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 6H), 2.22-2.12 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 601.3.

[2434] 실시예 824



[2435]

[2436] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드



[2437]

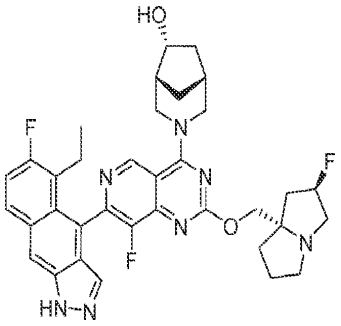
[2438] 단계 A. 메틸 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트: DMF(2 mL) 중 메틸 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트(320 mg, 1.2 당량, HCl) 및 DIEA(670 mg, 4.0 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(25 mg)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.1시간 동안 교반하였다.
5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(768 mg, 1.0 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상(0.1% FA 조건)으로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 52% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 662.2.

[2439] 단계 B. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산: H_2O(0.9 mL) 및 THF(4.5 mL) 중 메틸 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트(450 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaOH(136 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 수성 1 N HCl로 pH를 6으로 조정하고, 역상(0.1% 포름산 조건)으로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 29.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.2.

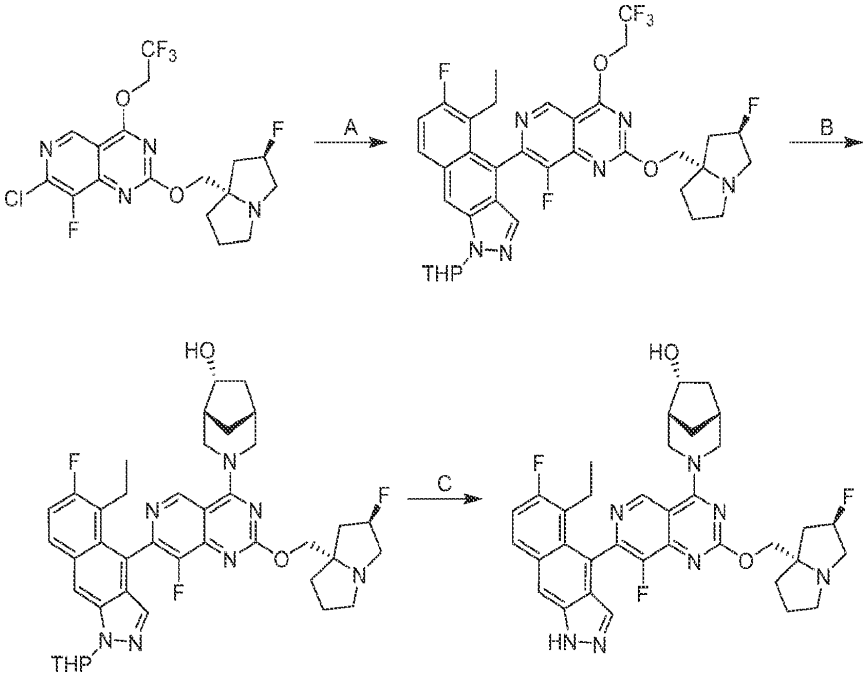
[2440] 단계 C. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: DMF(0.3 mL) 중 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산(30 mg, 1.0 당량) 및 TEA(37 mg, 8.0 당량)의 용액에 EDCI(11 mg, 1.2 당량) 및 HOBt(12 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.1시간 동안 교반하였다. N-메틸메탄아민(2 M, 232 uL, 10.0 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 16% 내지 46%,10분)로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 63% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.13-9.03 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.52-5.24 (m, 2H), 4.49-4.19 (m, 3H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.69-3.32 (m, 7H), 3.23-2.89 (m, 4H), 2.56-2.35 (m, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 6H), 2.00-

1.81 (m, 3H), 1.59-1.42 (m, 1H), 0.86-0.72 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 675.5.

[2441] 실시예 825

[2442] 

[2443] (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

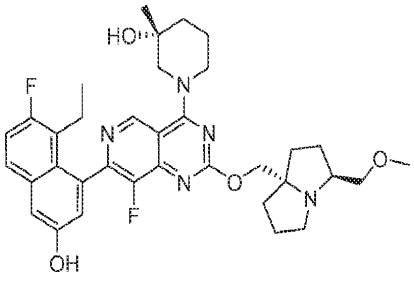
[2444] 

[2445] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: 메톡시 사이클로펜탄(4 mL) 및 H_2O(1.3 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(20.7 mg, 1.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(20.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(3.43 mg, 0.10 당량) 및 Cs_2CO_3(46.1 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(9.00 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 701.2.

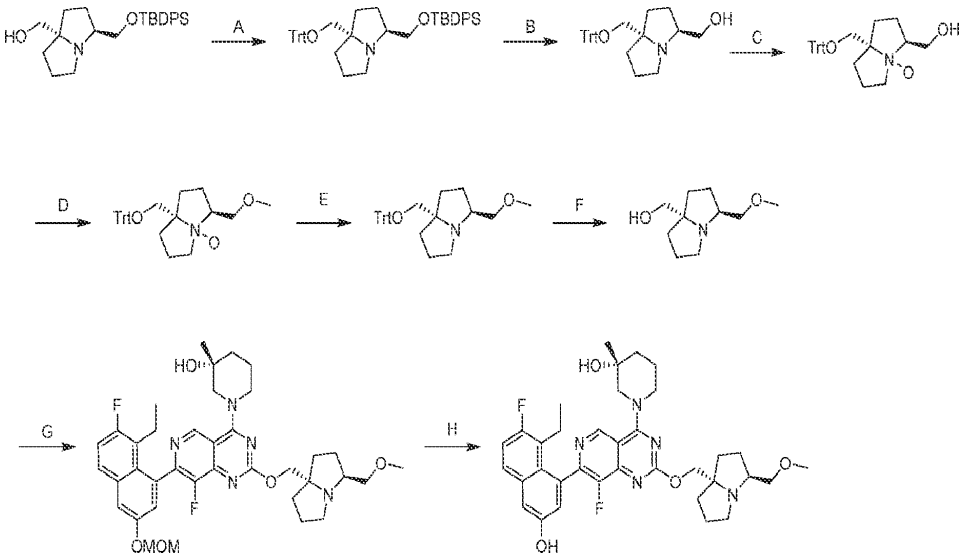
[2446] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]-옥탄-6-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(20.0 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(7.26 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 DIEA(22.1 mg, 6.0 당량) 및 4 Å 분자체(2.00 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 93% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 728.7.

[2447] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: TFA(578 mg, 246 당량) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]-6-올(15.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(5 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(6.03 mg, 45% 수율, 0.17 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.39-9.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (dt, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.44-5.23 (m, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.42-4.23 (m, 3H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 2H), 3.27 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.65 (br dd, *J* = 7.2, 14.8 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.36-2.14 (m, 5H), 2.06-1.79 (m, 5H), 1.43 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 0.92-0.80 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 644.2.

[2448] 실시예 826

[2449] 

[2450] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(메톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2451] 

[2452] 단계 A. (3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DCM(100 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(6.00 g, 1.0 당량) 및 TEA(2.96 g, 2.0 당량)의 용액에 TrtCl(6.12 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, DCM(3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.60 g, 38% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2453] 단계 B. ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(20 mL) 중 (3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(2.00 g, 1.0 당량)의 용액

에 CsF(6.99 g, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(0.80 g, 63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 414.2.

[2454] 단계 C. (3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드: DCM(3 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(250 mg, 1.0 당량)의 용액에 m-CPBA(147 mg, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(2.5 mL)을 첨가하여 켄칭하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(230 mg, 미정제물)을 백색 고체로서생성하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 430.2.

[2455] 단계 D. (3S,7aS)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드: DMF(5 mL) 중 (3S,7aS)-3-(하이드록시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드(460 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaH(64.3 mg, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. MeI(228 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(15 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물($NH_3 \cdot H_2O$), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 44% 내지 74%]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 26% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 444.2.

[2456] 단계 E. (3S,7aS)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: MeOH(0.6 mL) 중 (3S,7aS)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(5.00 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하고, H_2(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(25.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 428.2.

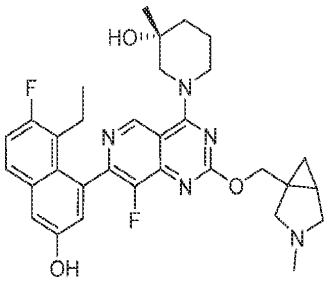
[2457] 단계 F. ((3S,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: DCM(0.3 mL) 중 (3S,7aS)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(25.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(156 uL)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(25.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2458] 단계 G. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(0.5 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(21.0 mg, 1.2 당량), 4 Å 분자체(5 mg) 및 t-BuONa(36.3 mg, 4.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(50.0 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 24% 내지 44%]로 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.5.

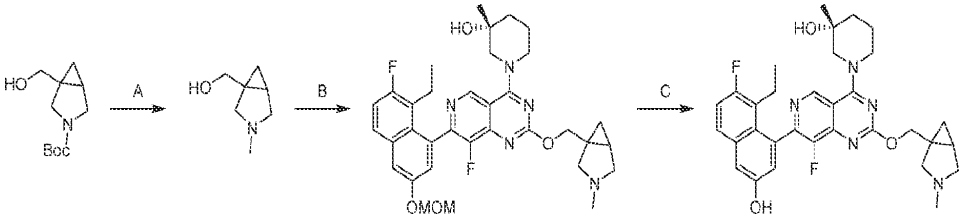
[2459] 단계 H. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(0.2 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(10.0 mg, 1 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH(4 M, 200 uL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeCN(0.5 mL)으로 희석하고, 10% $NH_3 \cdot H_2O$로 pH를 약 7로 조정하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 19% 내지 49%]로 직접 정제하여 표제 화합물(6.00 mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29 - 9.17 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 1.6, 9.2

Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 3H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.21 - 2.92 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 1.71 (m, 13H), 1.34 - 1.25 (m, 3H), 0.88 - 0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[2460] 실시예 827

[2461] 

[2462] (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2463] 

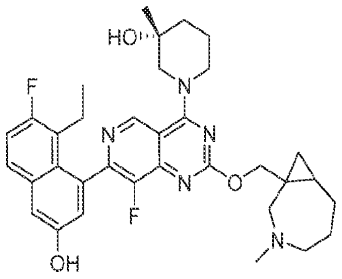
[2464] 단계 A. (3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올: THF(8.0 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 LAH(222 mg, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(0.2 mL), 15% NaOH 용액(0.2 mL) 및 물(0.6 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO2, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 67% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.67 (br s, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (td, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 1.02 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 0.49 (dd, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 1H).

[2465] 단계 B. (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(2.0 mL) 중 (3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 t-BuOK(1.0 M, 2.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF(2.0 mL) 중 (3R)-1-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(145 mg, 0.7 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.2 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 15% 내지 45%, 7분]로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.0

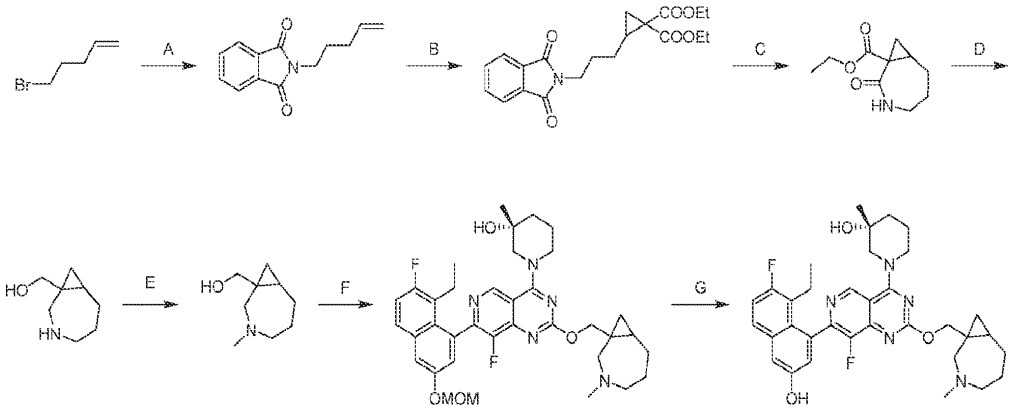
[2466] 단계 C. (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: ACN(1 mL) 중 (3R)-1-[7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-2-[(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)메톡시]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN];B%: 12% 내지 42%, 5분]로 정제하여 표제 화합물(4.2 mg, 22% 수율, HCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.68-4.50 (m, 4H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.26 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.57-2.39 (m, 1H), 2.30-2.07 (m, 2H), 1.91-1.68 (m,

4H), 1.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 1.15-0.91 (m, 2H), 0.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 576.4.

[2467] 실시예 828

[2468] 

[2469] (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2470] 

[2471] 단계 A. 2-(펜트-4-엔-1-일)이소인돌린-1,3-디온: DMF(30 mL) 중 5-브로모펜트-1-엔(4.0 g, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3(11.1 g, 3.0 당량) 및 이소인돌린-1,3-디온(4.74 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(400 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 3/1]로 정제하여 표제 화합물(5.6 g, 96% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 216.1.

[2472] 단계 B. 디에틸 2-(3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트: DCM(20 mL) 중 2-(펜트-4-엔-1-일)이소인돌린-1,3-디온(1.5 g, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 PhCl(1.57 g, 1.41 mL, 2.0 당량) 및 $Rh_2(OAc)_4$(308 mg, 0.1 당량)를 적가한 다음, 디에틸 2-디아조프로판디오에이트(1.56 g, 1.2 당량)를 60℃에서 적가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 디에틸 2-디아조프로판디오에이트(1.56 g, 1.2 당량)를 60℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 층을 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 374.1.

[2473] 단계 C. 에틸 2-옥소-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-카르복실레이트: MeOH(10 mL) 중 디에틸 2-(3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)사이클로프로판-1,1-디카르복실레이트(1.0 g, 1.0 당량)의 용액에 $N_2H_4.H_2O$(410 mg, 98% 순도, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 37% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 198.2.

[2474] 단계 D. (3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메탄올: THF(5 mL) 중 에틸 2-옥소-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 $LiAlH_4$(57.7 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 물(10 mL)로 켄칭하고, 분취용 TLC[SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 =

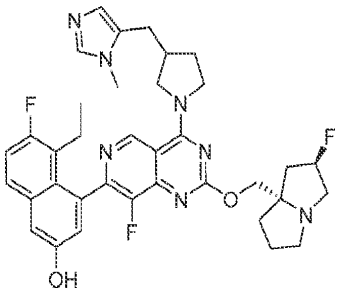
10:1]로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 142.1.

[2475] 단계 E. (3-메틸-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메탄올: DMF(1 mL) 중 3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일메탄올(60.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3(29.4 mg, 1 당량) 및 MeI(30.2 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10:1]로 정제하여 표제 화합물(64 mg, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 156.0.

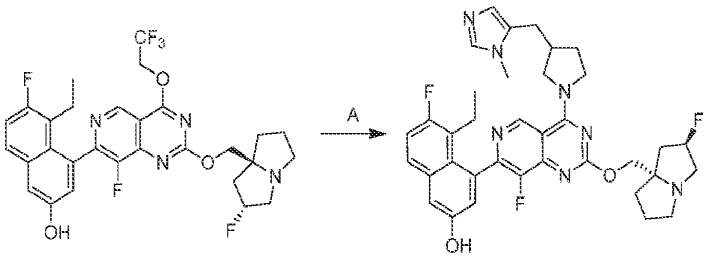
[2476] 단계 F. (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(3 mL) 중 (3-메틸-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메탄올(32 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(1 M, 600 uL, 3 당량)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반한 다음, (3R)-1-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(109 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0:1]로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 22% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.4.

[2477] 단계 G. (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl · 디옥산(2.0 mL) 중 (3R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸-3-아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-1-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 20% 내지 40%, 8분]로 정제하여 표제 화합물(3.8 mg, 12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.85-4.63 (m, 1H), 4.57-4.33 (m, 3H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.18 (s, 4H), 2.70-2.63 (m, 3H), 2.32 (br d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.26-1.84 (m, 7H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.80-0.69 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =604.4.

[2478] 실시예 829

[2479] 

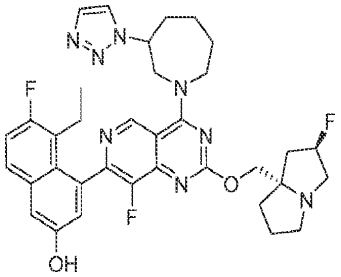
[2480] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(3-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2481] 

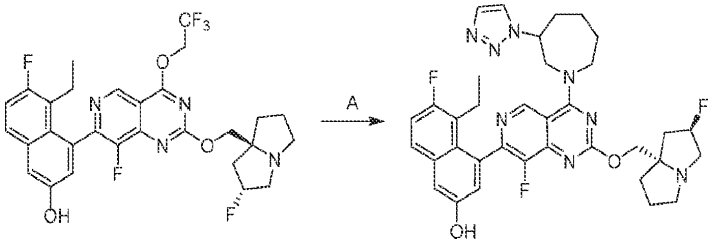
[2482] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(3-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(60.0 mg, 1.0 당량) 및 1-메틸-5-(피롤

리딘-3-일메틸)-1H-이미다졸(41.8 mg, 2.5 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(215 mg, 10.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(13.4 mg, 20% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.31 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.69-5.42 (m, 1H), 4.76-4.60 (m, 3H), 4.45-4.11 (m, 3H), 3.92-3.77 (m, 6H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.54-2.23 (m, 6H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 1H), 0.84-0.73 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.4.

[2483] 실시예 830

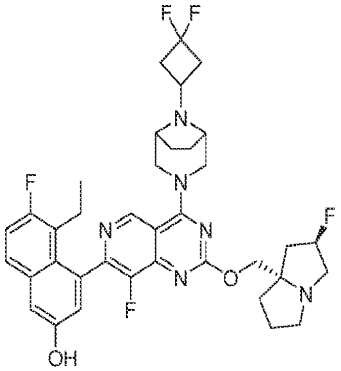
[2484] 

[2485] 4-(4-(3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아제판-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

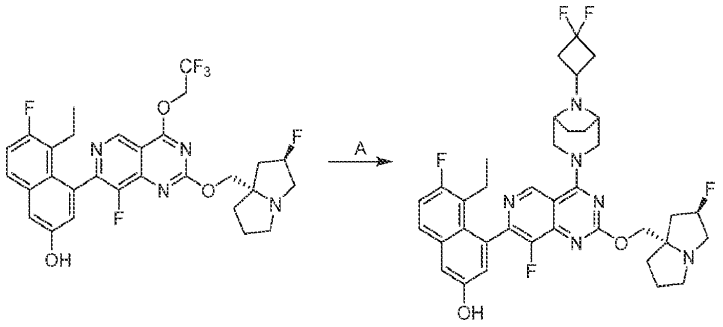
[2486] 

[2487] 실시예 829에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69-8.40 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 5.51-5.22 (m, 2H), 4.74-4.58 (m, 4H), 4.51-4.31 (m, 2H), 4.29-4.08 (m, 3H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.33-1.89 (m, 11H), 1.64-1.43 (m, 1H), 0.87-0.72 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 659.4.

[2488] 실시예 831

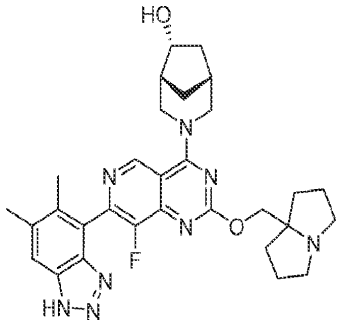
[2489] 

[2490] 4-(4-((1R,5S)-8-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

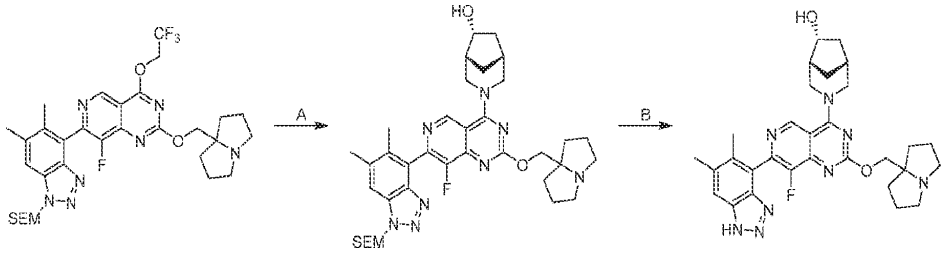
[2491] 

[2492] 실시예 829에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.08 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.16 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.56-5.21 (m, 1H), 4.59 (s, 5H), 4.46-4.30 (m, 2H), 3.75 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (br d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.08 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.68 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.85-0.73 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 695.4.

[2493] 실시예 832

[2494] 

[2495] (1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

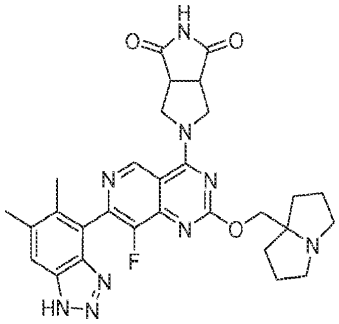
[2496] 

[2497] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.5 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(76.9 mg, 2.0 당량)의 용액에 DIEA(117 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.4.

[2498] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(130 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(770 mg, 35 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안

교반하였다. 혼합물을 농축하고, H_2O(5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3 수용액(3 mL)으로 pH를 8로 조정하고, DCM(2 × 10 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 8% 내지 38%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(46.7 mg, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H), 2.35-2.22 (m, 7H), 2.21-2.00 (m, 6H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 559.4.

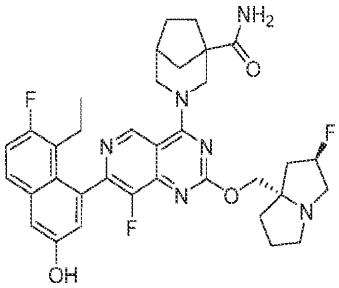
[2499] 실시예 833

[2500] 

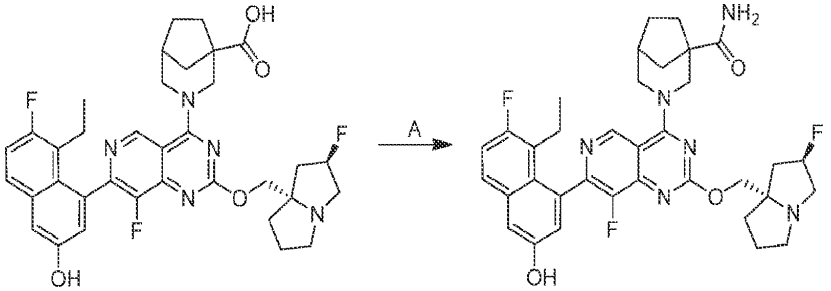
[2501] 5-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온

[2502] 실시예 832에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.68-4.63 (m, 4H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.29-2.27 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 572.2.

[2503] 실시예 834

[2504] 

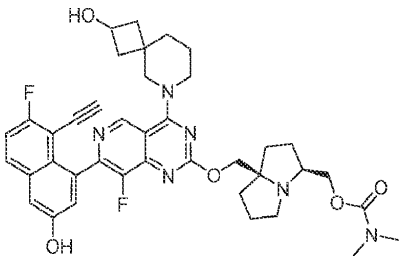
[2505] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드

[2506] 

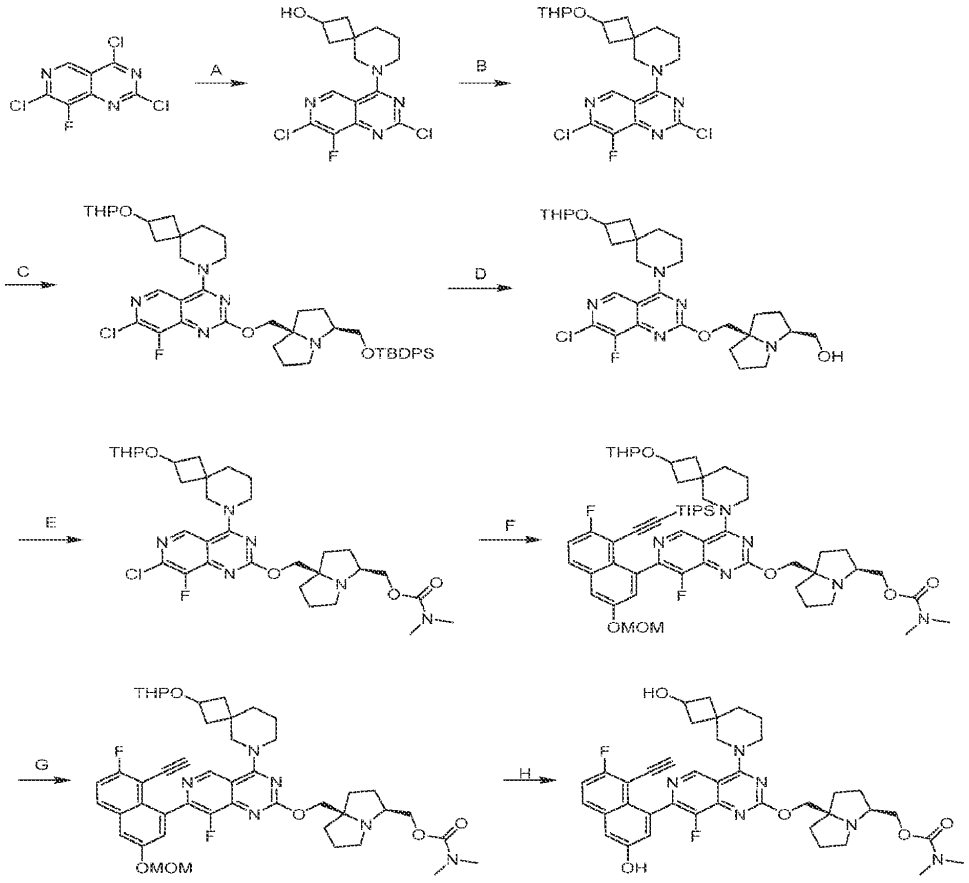
[2507] 단계 A. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: DMF(0.3 mL) 중 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루

오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산(30.0 mg, 1.0 당량) 및 NH_4Cl(24.8 mg, 10 당량)의 용액에 EDCI(10.6 mg, 1.2 당량), HOBt(12.5 mg, 2.0 당량) 및 TEA(37.5 mg, 8.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 40% 내지 70%, 8분]로 정제하여 표제 화합물(12.9 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.50-5.28 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.51-4.33 (m, 2H), 3.78-3.47 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.62-2.30 (m, 4H), 2.28-2.04 (m, 6H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 647.2.

[2508] 실시예 835

[2509] 

[2510] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-하이드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트

[2511] 

[2512] 단계 A. 6-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: DCM(10 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1.00 g, 1.0 당량) 및 DIEA(1.54 g, 3.0 당량)의 용액에 6-아자스피로[3.5]노난-2-올(559 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 **물**(50 mL)로 희석하고, **에틸 아세테이트**(3 × 50 mL)로 추출하고, **염수**(50 mL)로 세척하고, 건조시키고,

농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1** 내지 2/1]로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 56% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 357.1.

[2513] 단계 B. 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘: DCM(10 mL) 중 6-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올(800 mg, 1.0 당량) 및 TsOH(77.1 mg, 0.2 당량)의 용액에 DHP(282 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 켄칭하고, DCM(50 × 3 mL)으로 추출하고, **염수**(50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, **석유 에테르/에틸 아세테이트** = 1/1]로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 441.1.

[2514] 단계 C. 2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(10 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(650 mg, 1.0 당량), 4 Å 분자체(50 mg)의 용액에 0℃에서 0.5시간 동안 t-BuONa(2 M, 2.38 mL, 3.0 당량)를 첨가한 다음, 혼합물에 0℃에서 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(700 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0℃에서 50 mL)로 켄칭하고, DCM(**3 × 5 0** mL)로 추출하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2 **메틸렌 클로라이드:메틸 알코올** = 10:1]로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 814.3.

[2515] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(8 mL) 중 t 2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(700 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(2.61 g, 20.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 **물**(20 mL)로 희석하고, **에틸 아세테이트** (3 × 20 mL)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(300 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 576.2.

[2516] 단계 E. ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DCM(5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(280 mg, 1.0 당량) 및 TEA(148 mg, 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 (4-니트로페닐) 카르보노클로리데이트(196 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, TEA(98.4 mg, 2.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(2 M, 729 uL, 3.0 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, **DCM**(**3 × 30** mL)으로 추출하고, 염수(**30** mL)로 세척하고, 건조시키고 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, **메틸렌 디클로라이드:메틸 알코올** = 10:1]로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 95% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =647.4.

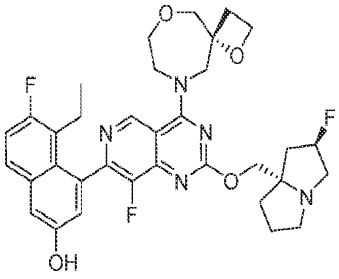
[2517] 단계 F. ((3S,7aR)-7a-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: 물(1 mL) 및 CPME(5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-클로로-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(300 mg, 1.0 당량), Ad_2nBuP Pd G_3(33.8 mg, 0.1 당량) 및 Cs_2CO_3(453, 3.0 당량)의 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(285 mg, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 **물**(**30** mL)로 희석하고, **DCM**(**3 × 30** mL)으로 추출하고, **염수**(**30** mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, **메틸렌 디클로라이드:메틸 알코올** = 10:1]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다;

[2518] 단계 G. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라

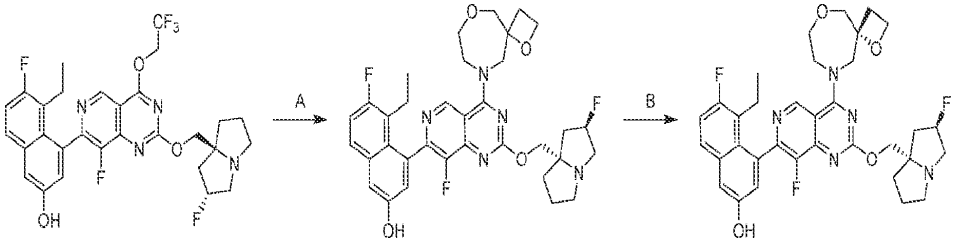
하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: DMF(2 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(228 mg, 30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물**(20 mL)로 희석하고, **DCM**(3 × 20 mL)으로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(50 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =841.4.

[2519] 단계 H. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-하이드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트: ACN(2 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디메틸카르바메이트(60.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·디옥산(4 M, 2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 0℃에서 pH를 7로 조정하고, **물**(20 mL)로 희석하고, **메틸렌 디클로라이드**(3 × 20 mL)로 추출하고, **염수**(20 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN];B%: 38% 내지 68%, 8분]로 정제하여 표제 화합물(7.80 mg, 15% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 4.15-3.86 (m, 6H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.04 (td, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 2H), 2.92 (br d, *J* = 18.4 Hz, 6H), 2.83 (br dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 3H), 1.82 (br s, 5H), 1.71 (br dd, *J* = 7.2, 11.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =713.3.

[2520] 실시예 836

[2521] 

[2522] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

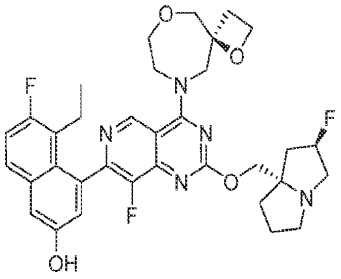
[2523] 

[2524] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(150 mg, 1.0 당량) 및 1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸(109 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(537 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(41.6

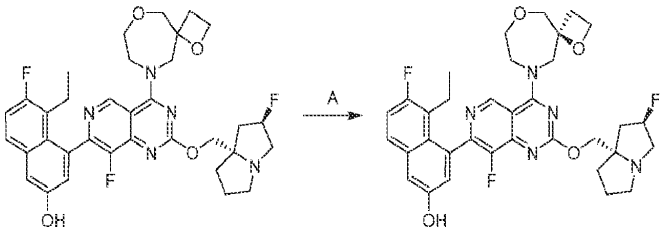
mg, 29% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.3.

[2525] 단계 B. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(41.6 mg)을 SFC[컬럼: Cellulose-4 50 × 4.6 mm I.D., 3 um 이동상: 상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 EtOH(0.05% DEA)]; 구배 용출: CO_2 중 40% EtOH(0.05% DEA) 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA 컬럼 온도: 35C; 배압: 100 Bar]로 분리하여 표제 화합물(6.44 mg, 4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.54 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.8, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.5, 10.4 Hz, 1H), 5.43-5.20 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 4H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 4H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 3H), 3.03 (dt, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.39-2.20 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 0.80 (td, *J* = 7.2, 17.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.5.

[2526] 실시예 837

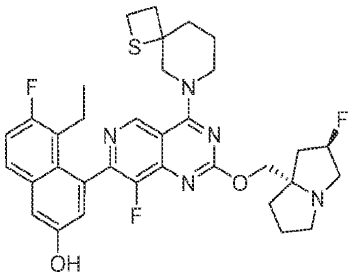
[2527] 

[2528] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

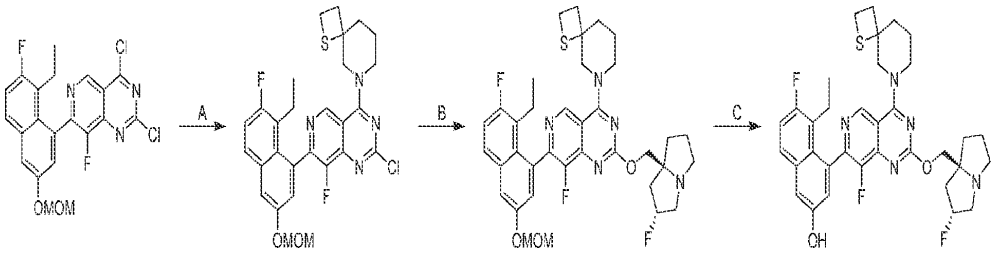
[2529] 

[2530] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(41.6 mg)을 SFC[컬럼: Cellulose-4 50 × 4.6 mm I.D., 3 um 이동상: 상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 EtOH(0.05% DEA)]; 구배 용출: CO_2 중 40% EtOH(0.05% DEA) 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA 컬럼 온도: 35C; 배압: 100 Bar]로 분리하여 표제 화합물(5.70 mg, 3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.62 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.65-5.40 (m, 1H), 4.73-4.52 (m, 6H), 4.27-4.14 (m, 1H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.94-3.71 (m, 4H), 3.38 (br dd, *J* = 4.0, 9.6 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.66-2.43 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.5.

[2531] 실시예 838

[2532] 

[2533] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-티아-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2534] 

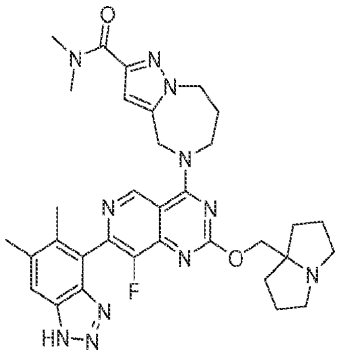
[2535] 단계 A. 6-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-티아-6-아자스피로[3.5]노난: DCM(0.6 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(66.0 mg, 1.0 당량) 및 1-티아-6-아자스피로[3.5]노난(23.7 mg, 0.9 당량, HCl 염)의 혼합물에 DIEA(75.8 mg, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 켄칭하고, DCM(2 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 표제 화합물(32.0 mg, 39% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 2H), 4.75-4.50 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 1H), 4.02-3.82 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 2H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.89 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 557.1.

[2536] 단계 B. 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-티아-6-아자스피로[3.5]노난: 톨루엔(0.5 mL) 중 6-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-티아-6-아자스피로[3.5]노난(50.0 mg, 1.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 t-BuONa(25.9 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(15.7 mg, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 24% 내지 57%, 9분)로 정제하여 표제 화합물(18.0 mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 680.3.

[2537] 단계 C. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-티아-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DCM(1 mL) 중 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-티아-6-아자스피로[3.5]노난(21.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(500 uL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(3 mL)으로 pH = 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 24% 내지 44%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(6.00

mg, 30% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.44-9.28 (m, 1H), 8.53 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 2H), 7.10 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.56-5.24 (m, 1H), 4.64 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.51-4.27 (m, 3H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.58-3.37 (m, 4H), 3.21-2.99 (m, 3H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.31-1.94 (m, 7H), 1.82 (br d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 636.3.

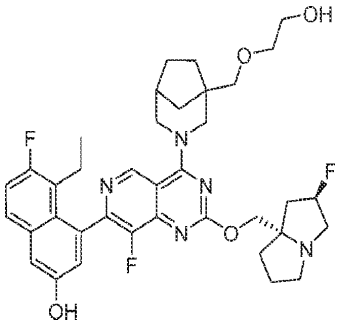
[2538] 실시예 839

[2539] 

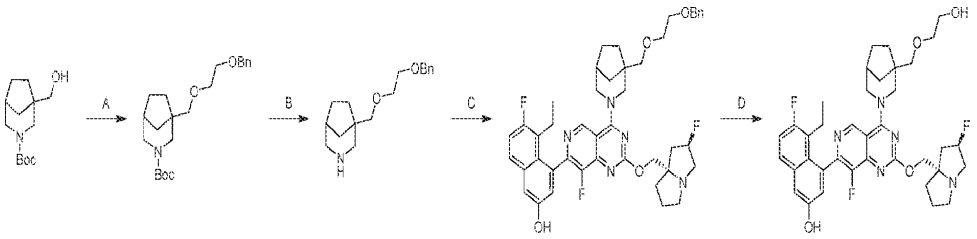
[2540] 5-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[2541] 실시예 832에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.37-9.23 (m, 1H), 8.57-8.52 (m, 1H), 7.93-7.71 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.56-4.46 (m, 4H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 5H), 2.22-1.99 (m, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 640.4.

[2542] 실시예 840

[2543] 

[2544] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-((2-하이드록시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2545] 

[2546] 단계 A. <u>tert-부틸 1-((2-(벤질옥시)에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트:</u> DMAC(3.00 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(149 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다.

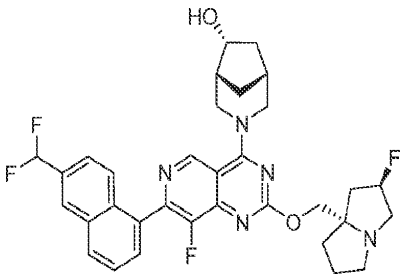
이어서, ((2-요오도에톡시)메틸)벤젠(977 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(137 mg, 28% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.38-7.28 (m, 5H), 4.58 (br s, 2H), 3.89 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (br d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.38 (m, 1H); LCMS (ESI, M-55): m/z = 320.2.

[2547] 단계 B. 1-((2-(벤질옥시)에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄: 아세토니트릴(1.00 mL) 중 tert-부틸 1-((2-(벤질옥시)에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(130 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·디옥산(4 M, 2.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 표제 화합물(110 mg, 미정제물, HCl 염)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 276.3.

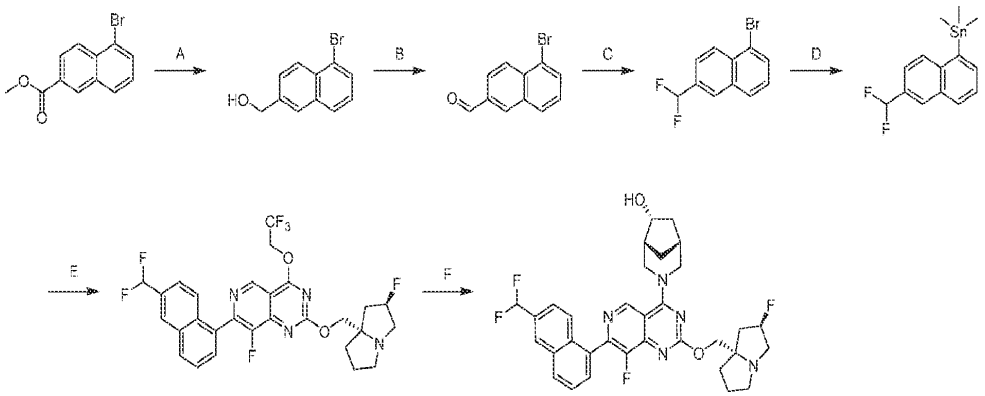
[2548] 단계 C. 4-(4-(1-((2-(벤질옥시)에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DMF(1.50 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(150 mg, 1.0 당량), DIEA(164 mg, 5.0 당량), 및 4 Å 분자체(30.0 mg)의 혼합물에 1-((2-(벤질옥시)에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(103 mg, 1.3 당량, HCl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(103 mg, 50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z=768.4.

[2549] 단계 D. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-((2-하이드록시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: MeOH(5.00 mL) 중 4-(4-(1-((2-(벤질옥시)에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올(80 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 $Pd(OH)_2/C$(50.0 mg, 20% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B:CAN, B%: 8분에 걸쳐 48% 내지 78%]로 정제하여 표제 화합물(5.52 mg, 8.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.09 (d, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 5.42-5.25 (m, 1H), 4.78-4.61 (m, 2H), 4.41-4.20 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 3H), 3.59-3.47 (m, 5H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.97-1.43 (m, 8H), 0.87-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.5.

[2550] 실시예 841

[2551] 

[2552] (1R,5R,6R)-3-(7-(6-(디플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2553] 

[2554] 단계 A. (5-브로모나프탈렌-2-일)메탄올: THF(2 mL) 중 메틸 5-브로모-2-나프토에이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 -40℃에서 LAH(28.6 mg, 2.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(0.2 mL), 15% NaOH 용액(0.2 mL), H_2O(0.6 mL)로 켄칭하였다. 잔류물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 표제 화합물(50.0 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2555] 단계 B: 5-브로모-2-나프탈알데히드: 디클로로메탄(20 mL) 중 (5-브로모나프탈렌-2-일)메탄올(1.16 g, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 데스-마르틴(2.49 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2SO_3(15 mL)으로 켄칭하고 디클로로메탄(20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(476 mg, 41% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.20 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 2H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

[2556] 단계 C: 1-브로모-6-(디플루오로메틸)나프탈렌: 5-브로모-2-나프탈알데히드(470 mg, 1.0 당량) 및 BAST(6.41 g, 14 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(6 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(8 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(370 mg, 72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.29-8.22 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H).

[2557] 단계 D: (6-(디플루오로메틸)나프탈렌-1-일)트리메틸스탄난: 톨루엔(20 mL) 중 1-브로모-6-(디플루오로메틸)나프탈렌(311 mg, 1.0 당량), 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난(3.96 g, 10 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(279 mg, 0.2 당량)의 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(380 mg, 92% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

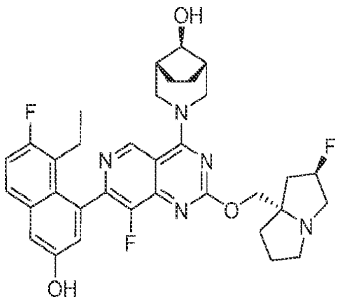
[2558] 단계 E: 7-(6-(디플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(10 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(140 mg, 1.0 당량), [6-(디플루오로메틸)-1-나프틸]-트리메틸-스탄난(217 mg, 2.0 당량), BINAP(39.7 mg, 0.2 당량), CuI(24.3 mg, 0.4 당량)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(23.3 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키기고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(49.0 mg, 20% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z =581.3.

[2559] 단계 F: (1R,5R,6R)-3-(7-(6-(디플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올:
DMF(2.0 mL) 중 7-(6-(디플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-

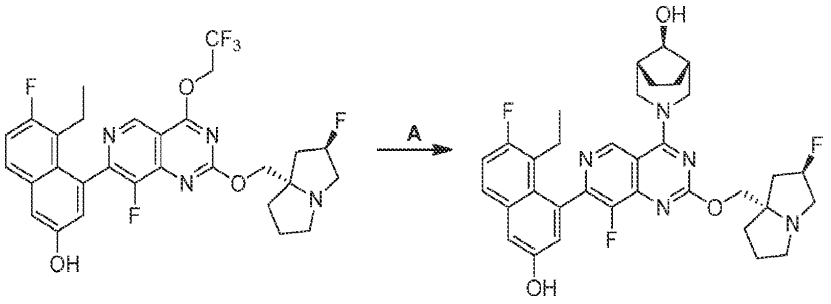
피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(49 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(21.5 mg, 2.0 당량)의 용액에 40℃에서 DIEA(32.7 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(40.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃까지 가온하고, 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5 mL)로 추출하였다.

[2560] 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 50 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B:ACN; B%: 10분에 걸쳐 50% 내지 80%]로 정제하여 표제 화합물(9.20 mg, 18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.33 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.83 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 56.8 Hz, 1H), 5.52-5.29 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.80 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z =608.4.

[2561] 실시예 842

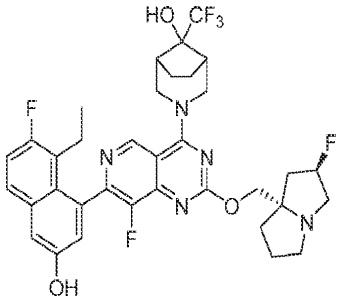
[2562] 

[2563] (1R,5S,8R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-올

[2564] 

[2565] 단계 A. <u>(1R,5S,8R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-올</u>: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5S,8s)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-올(21.5 mg, 1.5 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(109 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters xbridge 150*25 mm 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 11분)로 정제하여 표제 화합물(11.8 mg, 22% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.04 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.16 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.48-5.18 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 2H), 4.36-4.12 (m, 3H), 3.64 (br t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.26-3.11 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.40-2.07 (m, 6H), 2.05-1.82 (m, 5H), 1.53 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 0.87-0.71 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.3.

[2566] 실시예 843

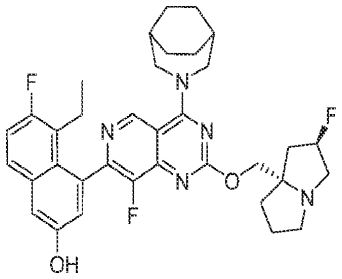


[2567]

[2568] (1R,5S,8R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-(트리플루오로메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-올

[2569] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.94 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.41-5.12 (m, 1H), 4.50 (br t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.23-3.93 (m, 4H), 3.14-2.97 (m, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 4H), 1.91-1.72 (m, 5H), 1.63 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 688.0.

[2570] 실시예 844

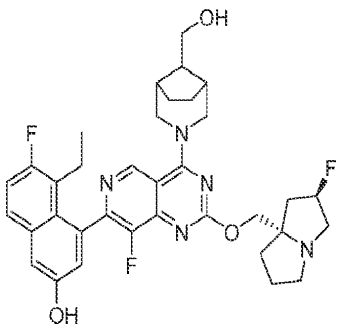


[2571]

[2572] 4-(4-(3-아자바이사이클로[3.2.2]노난-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

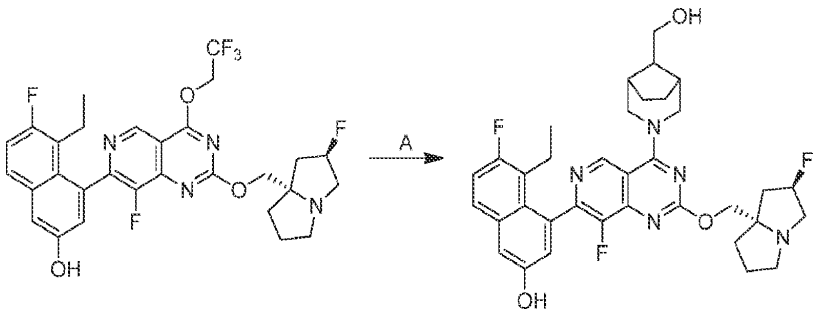
[2573] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 주황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.05 (s, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.44-5.19 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 4H), 3.27-3.12 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.39-2.08 (m, 6H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 9H), 0.94-0.68 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.4.

[2574] 실시예 845



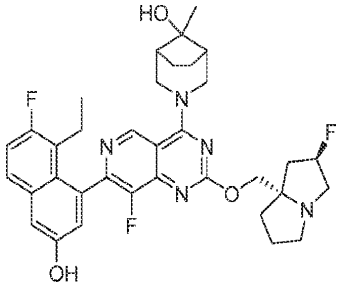
[2575]

[2576] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5S,8S)-8-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2577] 

[2578] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 황색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.51-5.27 (m, 1H), 4.78 (br d, *J* = 12 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 5H), 3.17 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.34 (br s, 5H), 2.28-2.05 (m, 5H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.55 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 0.79 (dt, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3

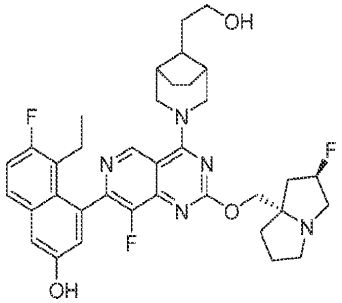
[2579] 실시예 846

[2580] 

[2581] (1R,5S,8R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-올

[2582] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.16-9.69 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.36-5.18 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.08 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.05 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.43 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.7.

[2583] 실시예 847

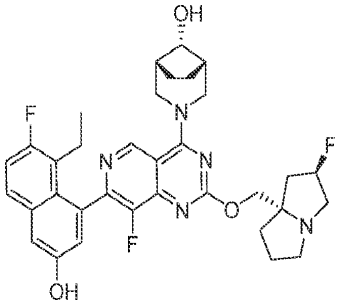
[2584] 

[2585] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5S,8S)-8-(2-하이드록시에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

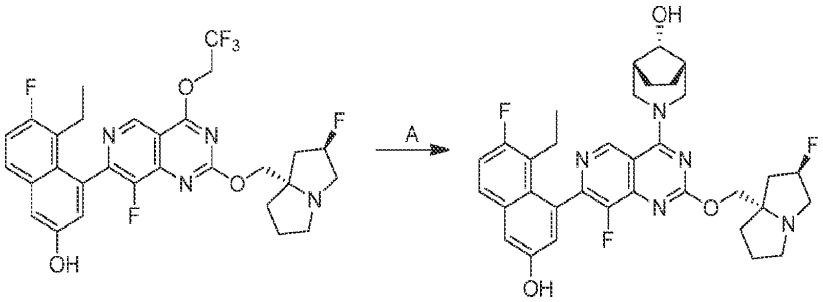
[2586] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 황색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)

δ = 9.15 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.49-5.25 (m, 1H), 4.50 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.91 (br dd, *J* = 8.8, 11.6 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.55-2.26 (m, 5H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.07 (q, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.95 (br dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.61 (br d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 0.79 (dt, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.4.

[2587] 실시예 848

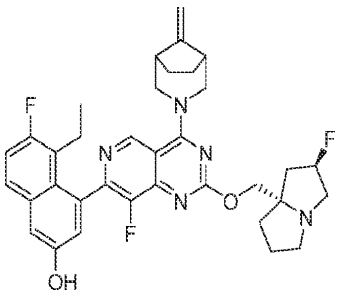
[2588] 

[2589] (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-올

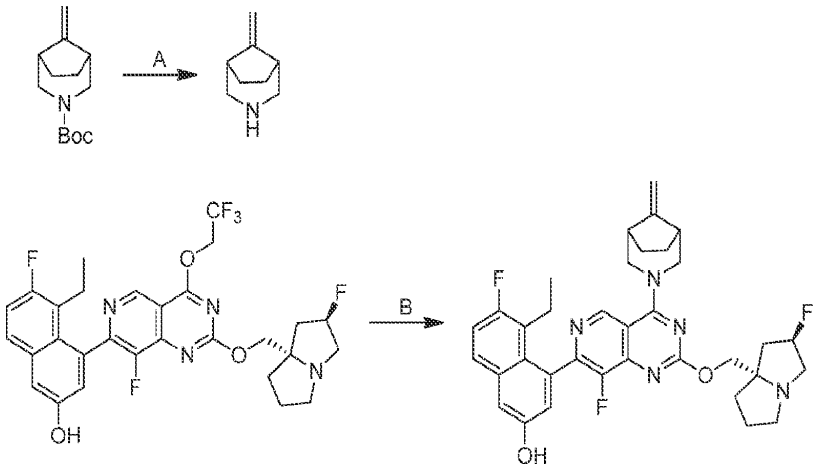
[2590] 

[2591] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 황색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.36-5.18 (m, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.13 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.04-3.04 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 6H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.54-1.34 (m, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.2

[2592] 실시예 849

[2593] 

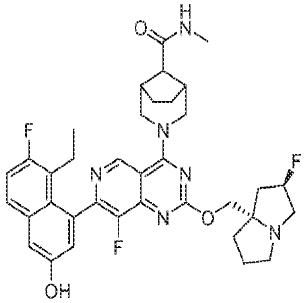
[2594] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5S)-8-메틸렌-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2595] 

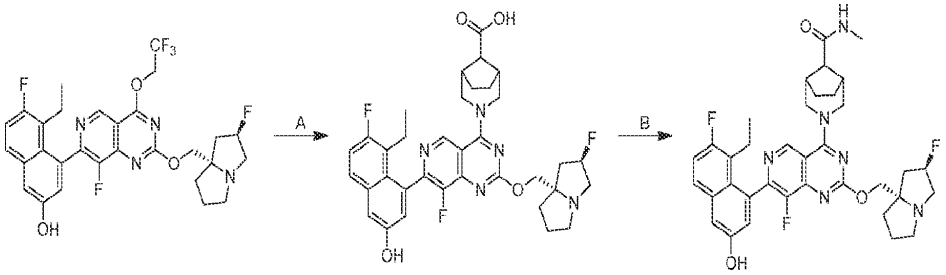
[2596] 단계 A. (1R,5S)-8-메틸렌-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄: MeCN(0.5 mL) 중 (1R,5S)-tert-부틸 8-메틸렌-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(300 mg, 1.34 mmol, 1.0 당량) 및 HCl·디옥산(4 M, 1.0 당량)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(200 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2597] 단계 B. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((1R,5S)-8-메틸렌-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5S)-8-메틸렌-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(10.4 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIEA(65.4 mg, 6 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 25% 내지 55%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(21.7 mg, 94% 수율, 0.41 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.21 (m, 2H), 7.11-6.89 (m, 1H), 5.38-5.16 (m, 1H), 4.87-4.66 (m, 3H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.14-2.89 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.41-1.96 (m, 6H), 1.89-1.56 (m, 7H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 616.7.

[2598] 실시예 850

[2599] 

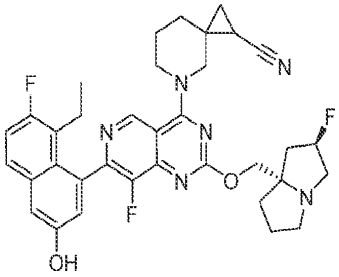
[2600] (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복사미드

[2601] 

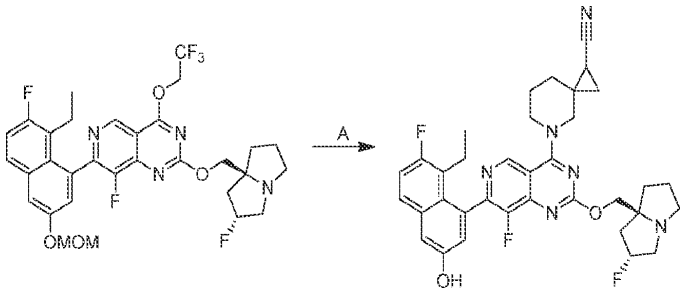
[2602] 단계 A. (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산: DMF(0.1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(300 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5S,8r)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산(194. mg, 2.0 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(654 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(NH_3H_2O)-ACN]; B%: 10% 내지 40%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(115 mg, 33% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.4.

[2603] 단계 B. (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산(50.0 mg, 1.0 당량) 및 메탄아민(10.4 mg, 2.0 당량, HCl)의 용액에 HATU(88.1 mg, 3.0 당량) 및 DIEA(59.9 mg, 6.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(15.9 mg, 30% 수율, 0.5 HCOOH)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.09 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.59-5.34 (m, 1H), 4.78 (br d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.55-4.41 (m, 2H), 3.76-3.47 (m, 5H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.76-2.66 (m, 5H), 2.59-2.36 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.55 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.79 (dt, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.4.

[2604] 실시예 851

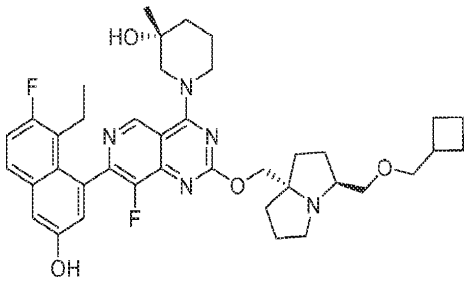
[2605] 

[2606] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르보니트릴

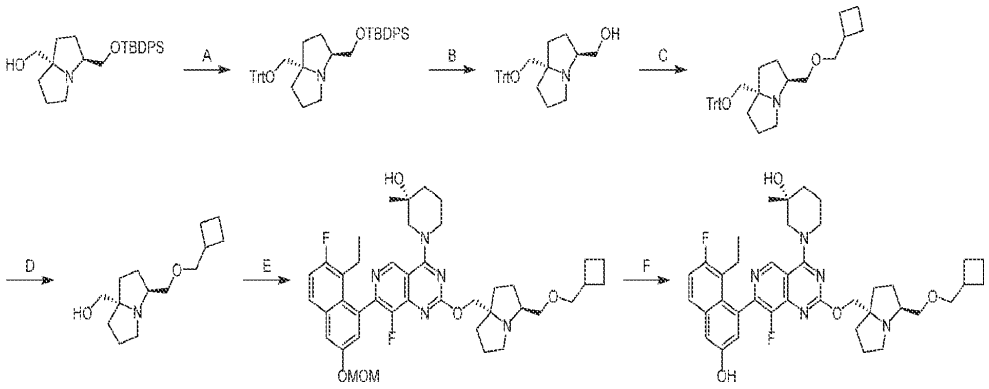
[2607] 

[2608] 실시예 842에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 0.81 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.32-1.46 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.16-2.31 (m, 3H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.42-2.70 (m, 3H), 3.36 (br s, 1H), 3.64-4.14 (m, 6H), 4.27-4.44 (m, 1H), 4.48-4.68 (m, 2H), 5.37-5.65 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 9.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 629.4.

[2609] 실시예 852

[2610] 

[2611] (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2612] 

[2613] 단계 A. (3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DCM(160 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(16.0 g, 1 당량) 및 TEA(7.90 g, 2.0 당량)의 용액에 [클로로(디페닐)메틸]벤젠(16.3 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, DCM(3 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(25.0 g, 98% 수율)을 황색 오일 액체로서 수득하였다.

[2614] 단계 B. ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(300 mL) 중 (3S,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(24.0 g, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 CsF(83.9 g, 15 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 DMF를 제거하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.30 g, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.61-7.17 (m, 15H), 3.94-3.72

(m, 3H), 3.59-3.43 (m, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.14-1.79 (m, 8H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 414.5.

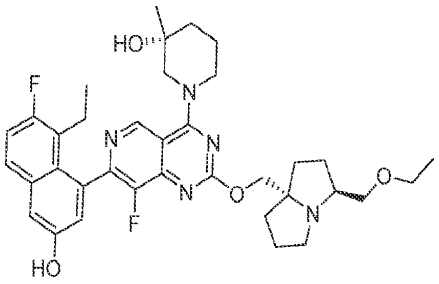
[2615] 단계 C. (3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: THF(2.5 mL) 및 DMF(2.5 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(470 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 NaH(282 mg, 60% 순도, 6.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, (브로모메틸)사이클로부탄(508 mg, 3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 47시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(5.0 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 3.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(85 mg, 16% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.46 (br d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.37-7.28 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 3.05-2.86 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.13-1.53 (m, 14H).

[2616] 단계 D. ((3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: DCM(1.1 mL) 중 (3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(110 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(260 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 2.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1, 디클로로메탄/메탄올 = 15:1)로 정제하여 표제 화합물(55 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

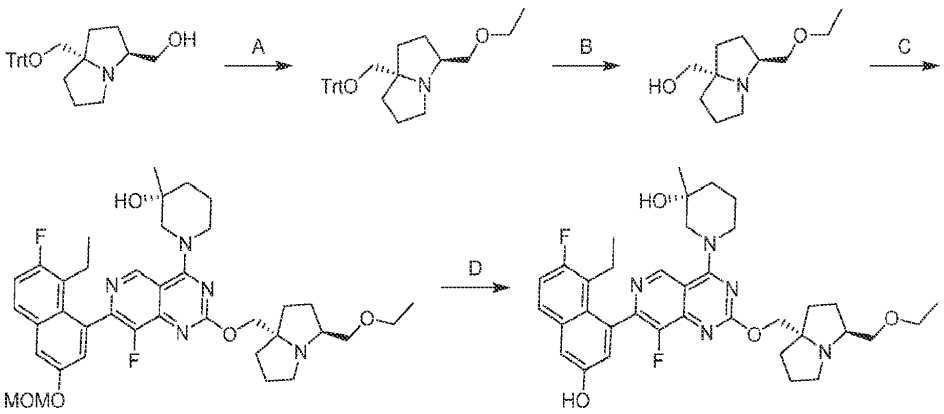
[2617] 단계 E. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(0.80 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(80.0 mg, 1.0 당량) 및 ((3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(43.4 mg, 1.2 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(2.0 M, 151 μL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 2.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(95 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 732.3.

[2618] 단계 F. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeCN(0.95 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로부틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(95.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4.0 M, 1.9 mL, 59 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 얼음으로 냉각시킨 포화 $NaHCO_3$ 용액(5.0 mL)으로 적가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 3.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 역상 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 24% 내지 54%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(12.5 mg, 13% 수율, HCOOH)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.35 (br dd, *J* = 9.2, 12.8 Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 3H), 2.08-1.93 (m, 7H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 0.88-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 688.7.

[2619] 실시예 853

[2620] 

[2621] (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(에톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2622] 

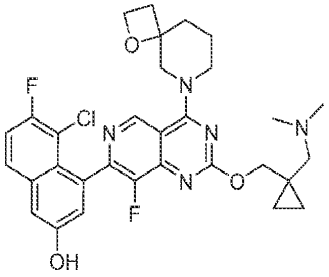
[2623] 단계 A. (3S,7aS)-3-(에톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: THF(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중 NaH(58.03 mg, 1.45 mmol, 60% 순도, 1.2 당량)의 현탁액에 N_2 하에 0℃에서 ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(500 mg, 1.0 당량)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 요오도에탄(283 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃까지 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(4 mL)로 희석하고, 포화 HCl로 pH = 1로 조정하고, 에틸 아세테이트(15 mL × 3)로 추출하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 442.3.

[2624] 단계 B. ((3S,7aS)-3-(에톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: DCM(2 mL) 중 (3S,7aS)-3-(에톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(200 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 TFA(516 mg, 10 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(5 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과하고, 컬럼 크로마토그래피(Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(90 mg, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.60-3.54 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 3H), 2.96-2.74 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.83-1.54 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 3H).

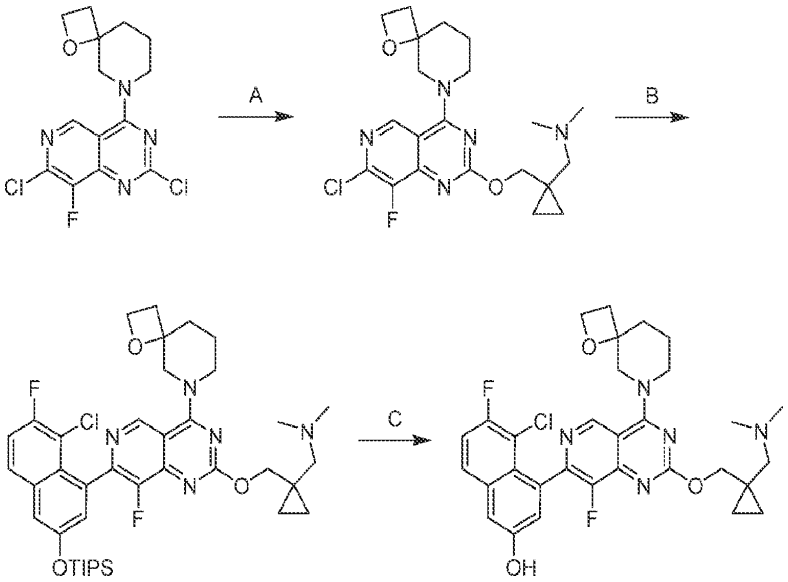
[2625] 단계 C. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(에톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(에톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 및 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(239 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 t-BuONa(2 M, 2.0 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 25% 내지 45%, 58분]로 정제하여 표제 화합물(90 mg, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 692.8.

[2626] 단계 D. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(에톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: ACN(0.8 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(에톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(80.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 6.9 당량)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 20% 내지 50%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(15.9 mg, 21% 수율, HCOOH)을 분홍색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.34 (br t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.63 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 3H), 0.86-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 648.7.

[2627] 실시예 854

[2628] 

[2629] 5-클로로-4-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-플루오로나프탈렌-2-올

[2630] 

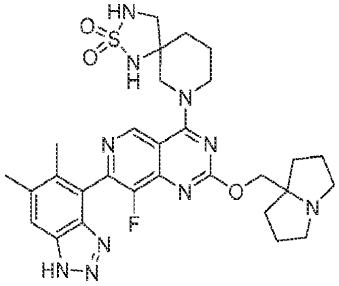
[2631] 단계 A. 1-(1-(((7-클로로-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민: 디옥산(20 mL) 중 6-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난(2.00 g, 1.0 당량) 및 [1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메탄올(753 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIEA(2.26 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(436 mg, 12% 수율, FA 염)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.01 (s, 1H), 4.42-4.29

(m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.81 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 436.2.

[2632] 단계 B. 1-(1-(((7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민: 톨루엔(3 mL) 중 1-(1-(((7-클로로-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민(200 mg, 1.0 당량), CuI(26.2 mg, 0.3 당량) 및 ((5-클로로-6-플루오로-4-(트리메틸스탄닐)나프탈렌-2-일)옥시)트리이소프로필실란(592 mg, 2.5 당량)의 혼합물에 BINAP(57.1 mg, 0.2 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(33.6 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(151 mg, 28.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.28-9.17 (m, 1H), 7.73 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (br s, 2H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 3H), 4.31-4.18 (m, 3H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.35-1.30 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H), 0.98-0.81 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 752.4.

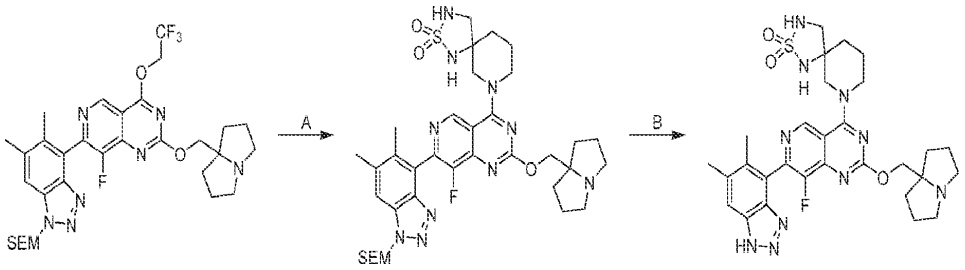
[2633] 단계 C. 5-클로로-4-(2-((1-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로필)메톡시)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-플루오로나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 1-(1-(((7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)사이클로프로필)-N,N-디메틸메탄아민(130 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(105 mg, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN;B%: 16% 내지 46%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(6.35 mg, 5.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.94-2.75 (m, 2H), 2.71-2.53 (m, 6H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.69 (br s, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 596.5.

[2634] 실시예 855



[2635]

[2636] 7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

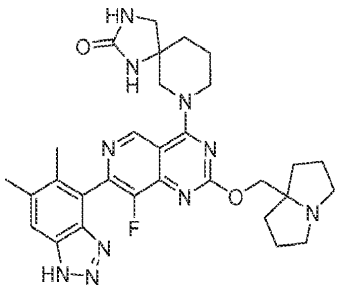


[2637]

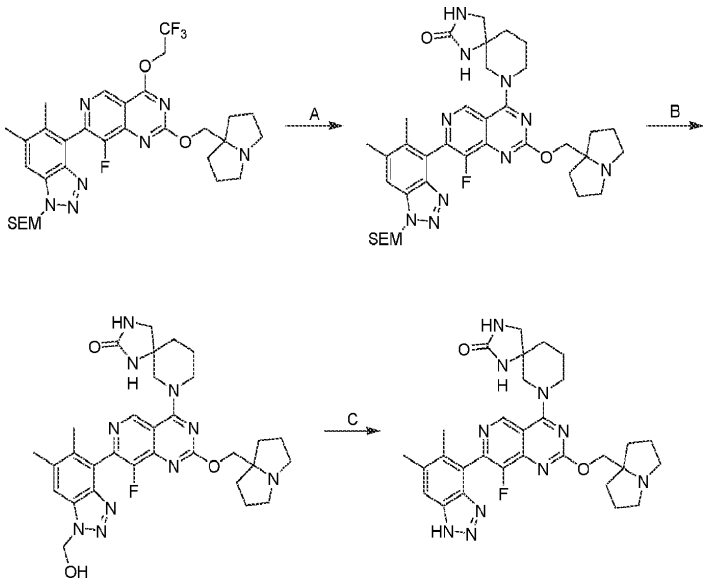
[2638] 단계 A. 7-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(0.5 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(130 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(176mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 83% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 753.4.

[2639] 단계 B. 7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: THF(1 mL) 중 7-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 TBAF(1 M, 0.7 mL, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 22% 내지 52%]로 정제하여 표제 화합물(5.01 mg, 5.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.54-4.31 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.30-3.13 (m, 4H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 3H), 2.29-2.22 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 7H), 1.89-1.79 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 623.5.

[2640] 실시예 856

[2641] 

[2642] 7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온

[2643] 

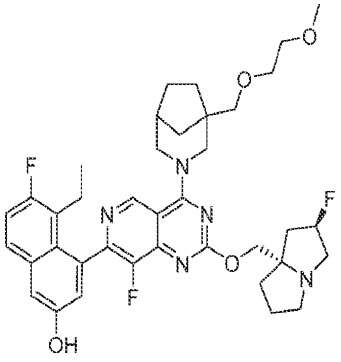
[2644] 단계 A. 7-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온: DMF(1 mL) 중 7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-

2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량) 및 1,3,9-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온(141 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(50 mg) 및 DIEA(176 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 717.5.

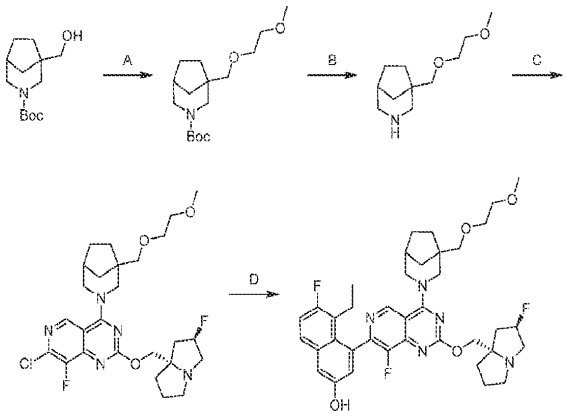
[2645] 단계 B. 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(1-(하이드록시메틸)-5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온: THF(0.5 mL) 중 7-(7-(5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온(60.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 TBAF(1 M, 418 μL, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1 mL)로 희석하고, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1(3 × 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 96% 수율)을 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 617.2.

[2646] 단계 C. 7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온: THF(0.2 mL) 중 7-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(1-(하이드록시메틸)-5,6-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2-온(60.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 $NH_3 \cdot H_2O$(455 mg, 25% 순도, 33 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 × 3 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 19% 내지 49%] 및 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 5% 내지 35%]로 정제하여 표제 화합물(7.73 mg, 13% 수율, 0.72 HCOOH)을 녹색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.65-4.48 (m, 3H), 4.36-4.06 (m, 2H), 4.03-3.81 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.44 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.14 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 6H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 587.4.

[2647] 실시예 857

[2648] 

[2649] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2650] 

[2651] 단계 A. tert-부틸 1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMAC(10 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(249 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1-브로모-2-메톡시에탄(576 mg, 2.0 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(25 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1 내지 3/1)로 정제하여 표제 화합물(470 mg, 76% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

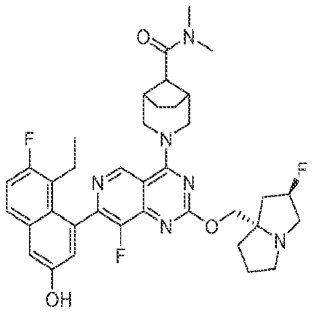
[2652] 단계 B. 1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄: MeCN(3 mL) 중 tert-부틸 1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 7 mL, 42 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(157 mg, 미정제물, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2653] 단계 C. 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘: DMF(0.5 mL) 중 1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(153 mg, 1.9 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 DIEA(221 mg, 5.0 당량) 및 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(150 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(183 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2654] 단계 D. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 메톡시사이클로펜탄(10 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-((2-메톡시에톡시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘(183 mg, 1.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(161 mg, 1.5 당량)의 용액에 cataCXium A Pd G3(49.5 mg, 0.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 680 μL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 50/1 내지 10/1)에 이어서 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: A: 물(NH_4HCO_3; B: ACN; B%: 8분에 걸쳐 60% 내지 90%)로 정제하여 표제 화합물(105 mg, 44% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; SFC: 컬럼: Chiralcel OD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 이동상 CO2 중 60% EtOH(0.05% DEA), 유속: 3 mL/분, 검출기: 220 nm, tR_1: 0.511분, tR_2: 1.603분; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.43-5.19 (m, 1H), 4.77-4.65 (m, 2H), 4.37-4.18 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 7H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.12 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.40-2.09 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.70-

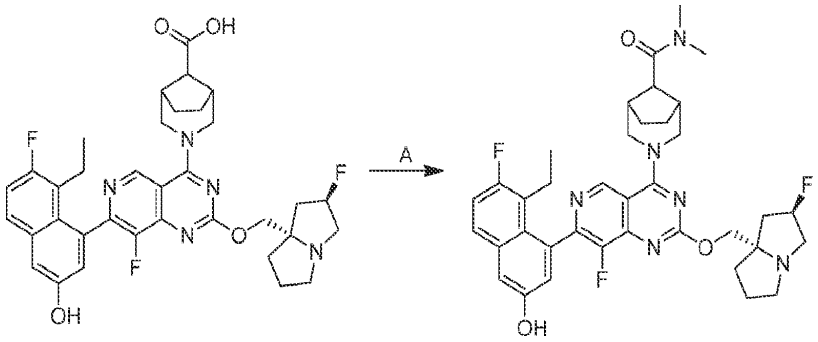
1.48 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 692.4.

[2655] 실시예 858



[2656]

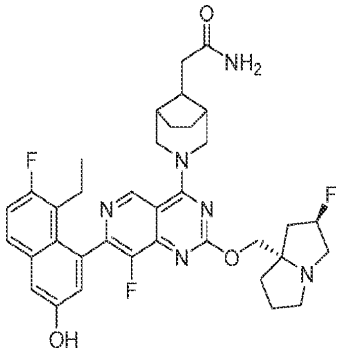
[2657] (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복사미드



[2658]

[2659] 단계 A. (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산(50.0 mg, 1.0 당량), 디메틸아민(6.96 mg, 2.0 당량, THF 중 2 M)의 용액에 HATU(88.0 mg, 3.0 당량) 및 DIEA를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 0분)로 정제하여 표제 화합물(14.6 mg, 27% 수율, 0.19 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.10 (s, 1H), 8.55-8.43 (m, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 5.54-5.31 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 2H), 4.53-4.36 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.67-3.42 (m, 3H), 3.22 (s, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.64 (br s, 2H), 2.56-2.34 (m, 3H), 2.31-2.09 (m, 4H), 1.98 (br d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.57 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.85-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 675.5.

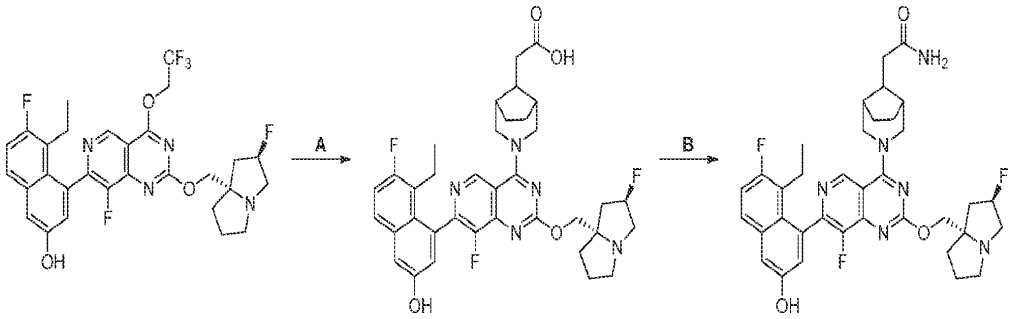
[2660] 실시예 859



[2661]

[2662] 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-

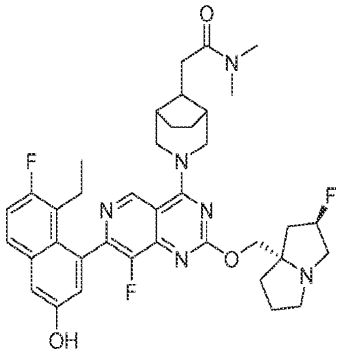
일)아세트아미드

[2663] 

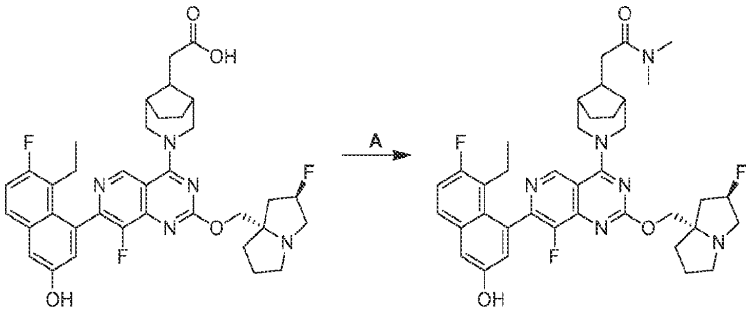
[2664] 단계 A. 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산: DMF(0.1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(300 mg, 1.0 당량) 및 2-((1R,5S,8r)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(208 mg, 2.0 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(196 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters xbridge 150*25 mm 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 11분)로 정제하여 표제 화합물(90.0 mg, 26% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 662.6.

[2665] 단계 B. 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트아미드: DMF(0.3 mL) 중 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(50.0 mg, 1.0 당량) 및 NH_4Cl(40.4 mg, 10 당량)의 혼합물에 HATU(86.2 mg, 3.0 당량) 및 DIEA(97.7 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(17.1 mg, 32% 수율, 0.51 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29-9.05 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.41-7.19 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.62-5.35 (m, 1H), 4.65-4.44 (m, 5H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 3H), 2.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 8H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 0.79 (dt, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.0.

[2666] 실시예 860

[2667] 

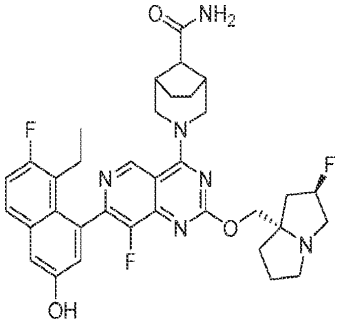
[2668] 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[2669]

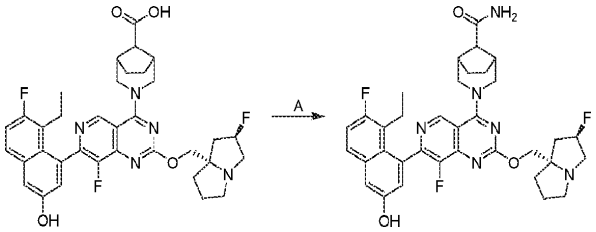
[2670] 단계 A. 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N,N-디메틸아세트아미드: DMF(0.1 mL) 중 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(30.0 mg, 1.0 당량) 및 디메틸아민(20.4 mg, THF 중 2 M)의 혼합물에 HATU(51.7 mg, 3.0 당량) 및 DIEA(58.6 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 18% 내지 48%, 0분)로 정제하여 표제 화합물(10.7 mg, 33% 수율, 0.3 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.26-9.08 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.58-5.35 (m, 1H), 4.62-4.43 (m, 5H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.76 (br s, 3H), 3.21-3.06 (m, 4H), 3.00-2.91 (m, 4H), 2.65-2.41 (m, 3H), 2.41-2.12 (m, 8H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 2H), 0.79 (dt, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.7.

[2671] 실시예 861



[2672]

[2673] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복사미드

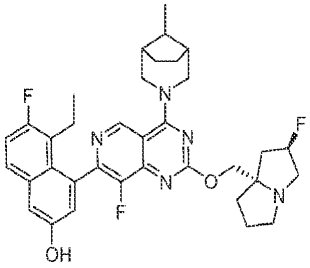


[2674]

[2675] 단계 A. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 (1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산(50 mg, 1 당량) 및 DIEA(59.8 mg, 6 당량)의 용액에 HATU(50 mg, 3 당량) 및 NH_4Cl(6.19 mg 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(16.1 mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.06 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.40-5.22 (m, 1H), 4.81-

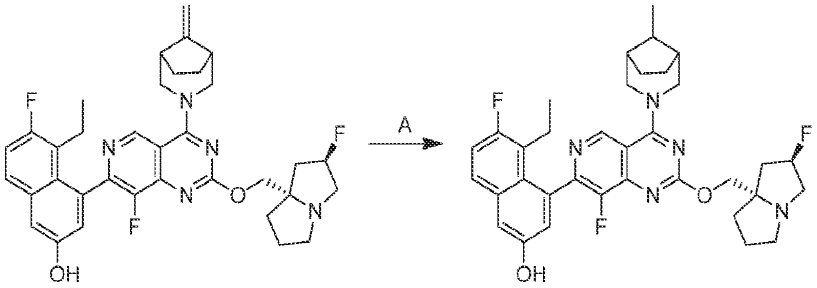
4.74 (m, 2H), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.69 (br t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.73 (br s, 2H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.39-2.12 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.89 (br s, 2H), 1.57 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 647.6.

[2676] 실시예 862



[2677]

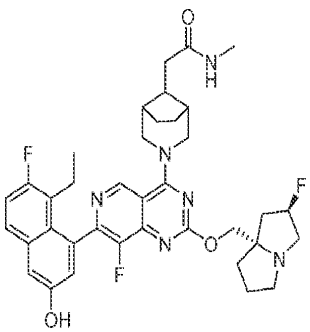
[2678] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5S,8S)-8-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



[2679]

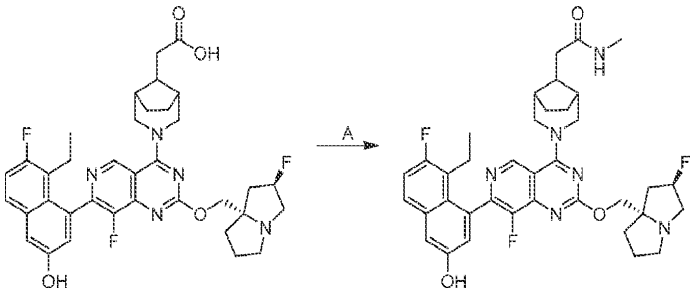
[2680] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((1R,5S,8S)-8-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: MeOH(5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-((1R,5S)-8-메틸렌-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(150 mg, 1 당량)의 용액에 Pd/C(10% 순도, 10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2 하에 15 psi에서 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Ultimate C18 150*25 mm*5 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 27% 내지 57%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(54.4 mg, 35% 수율, 0.2 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.26-9.52 (m, 1H), 9.34-9.02 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.22 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.45-5.15 (m, 1H), 4.59-4.23 (m, 2H), 4.17-3.96 (m, 2H), 3.82 (br t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.19- 1.98 (m, 6H), 1.91-1.66 (m, 6H), 1.54-1.25 (m, 4H), 0.72 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.5.

[2681] 실시예 863



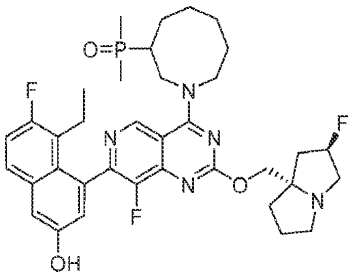
[2682]

[2683] 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N-메틸아세트아미드

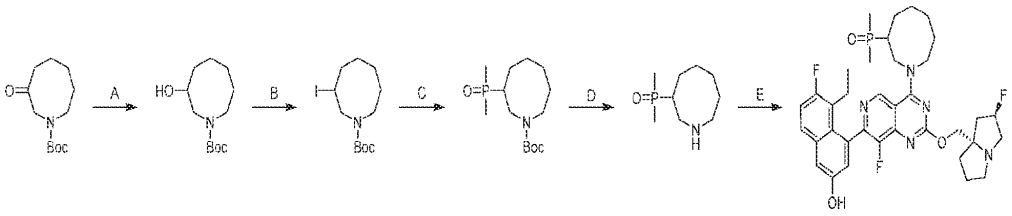
[2684] 

[2685] 단계 A. 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N-메틸아세트아미드: DMF(0.6 mL) 중 2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(60.0 mg, 1.0 당량) 및 메탄아민(61.2 mg, 10 당량, HCl)의 혼합물에 HATU(345 mg, 10 당량) 및 DIEA(35.2 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(5.70 mg, 9% 수율, 0.38 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.20-9.08 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.55-5.36 (m, 1H), 4.55 (br s, 5H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 3H), 2.81-2.74 (m, 3H), 2.72 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.41 (m, 3H), 2.34-2.15 (m, 7H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.63 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.87-0.72 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 675.5.

[2686] 실시예 864

[2687] 

[2688] (1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아조칸-3-일)디메틸포스핀 옥사이드

[2689] 

[2690] 단계 A. tert-부틸 3-하이드록시아조칸-1-카르복실레이트: MeOH(8 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아조칸-1-카르복실레이트(800 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(266 mg, 2.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 10% NH_4Cl(5 mL)으로 켄칭하고, 농축하고, 에틸 아세테이트(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(800 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.99 - 3.81 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.13 (m, 3H), 2.03 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.56 (m, 5H), 1.49 (s, 9H).

[2691] 단계 B. tert-부틸 3-요오도아조칸-1-카르복실레이트: DCM(16 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시아조칸-1-카르복실레이트(800 mg, 1.0 당량), 이미다졸(356 mg, 1.5 당량) 및 PPh_3(1.37 g, 1.5 당량)의 용액에 I_2(1.33 g, 1.5 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 플래시 실리카 겔

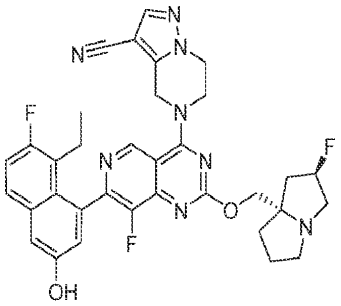
크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 15 mL/분으로 0 내지 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(750 mg, 63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.70 - 4.48 (m, 1H), 3.63 - 3.13 (m, 4H), 2.52 - 2.11 (m, 4H), 1.82 - 1.63 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 9H).

[2692] 단계 C. tert-부틸 3-(디메틸포스포릴)아조칸-1-카르복실레이트: THF(3 mL) 중 메틸포스포노일메탄(345 mg, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaHMDS(1 M, 4.42 mL, 2.0 당량)를 적가하였다.혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. tert-부틸 3-요오도아조칸-1-카르복실레이트(750 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하여 표제 화합물(176 mg, 28% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.68 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 2H), 2.19 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.57 (m, 7H), 1.47 (s, 12H), 1.45 - 1.41 (m, 3H).

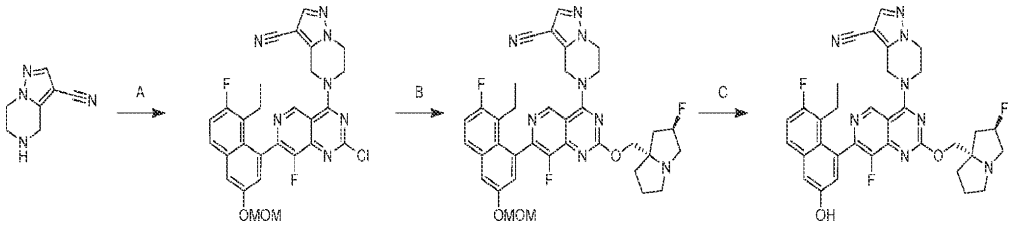
[2693] 단계 D. 아조칸-3-일디메틸포스핀 옥사이드: 디옥산(0.8 mL) 중 tert-부틸 3-(디메틸포스포릴)아조칸-1-카르복실레이트(160 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 800 uL, 5.79 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(120 mg, 미정제물, HCl 염)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2694] 단계 E. (1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아조칸-3-일)디메틸포스핀 옥사이드: DMF(0.5 mL) 중 아조칸-3-일디메틸포스핀 옥사이드(50.0 mg, 1.0 당량, HCl 염), 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(84.0 mg, 0.8 당량), K_3PO_4(113 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(수산화암모니아 v/v), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 30% 60%]로 정제하여 표제 화합물(21.0 mg, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.13 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.67 (br dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.25 (br t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 4.42 - 4.17 (m, 4H), 4.17 - 3.98 (m, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.48 (td, *J* = 7.1, 14.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.10 (m, 5H), 2.09 - 1.93 (m, 6H), 1.86 (br d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.50 (br d, *J* = 12.3 Hz, 6H), 0.80 (br d, *J* = 6.5 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 682.5.

[2695] 실시예 865

[2696] 

[2697] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카르보니트릴

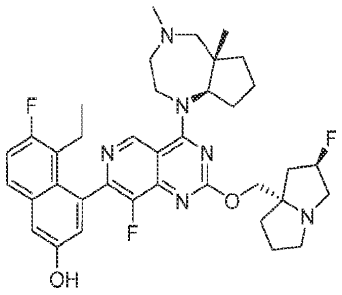
[2698] 

[2699] 단계 A. 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보니트릴: DMF(1 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(45.6 mg, 1.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 -40℃에서 DIEA(39.2 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카르보니트릴(15.0 mg, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 562.3

[2700] 단계 B. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카르보니트릴: DMF(1 mL) 중 5-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카르보니트릴(40.0 mg, 1.0 당량), ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(28.3 mg, 2.5 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIEA(27.6 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 685.4.

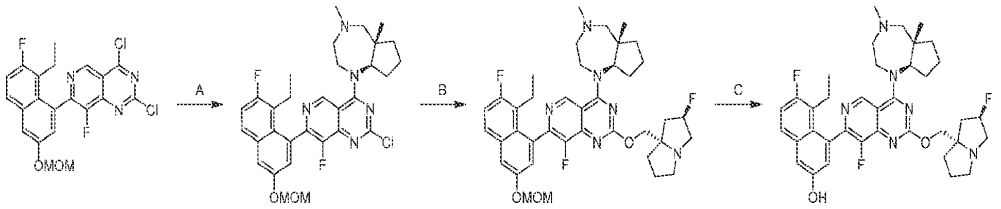
[2701] 단계 C. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카르보니트릴: MeCN(1 mL) 중 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보니트릴(30 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$으로 pH를 약 7로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 76% 내지 76%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(4.95 mg, 20% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (br dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.42-5.22 (m, 3H), 4.54 (br d, J = 3.2 Hz, 4H), 4.35 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.52-1.85 (m, 9H), 0.85-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 641.4.

[2702] 실시예 866

[2703] 

[2704] 4-(4-((5aS,8aR)-4,5a-디메틸옥타하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀-1(2H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-

2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

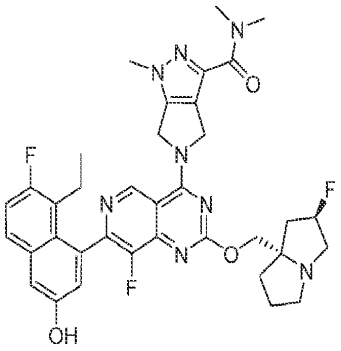
[2705] 

[2706] 단계 A. 2-클로로-4-((5aS,8aR)-4,5a-디메틸옥타하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀-1(2H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘: ACN(2.0 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(64.2 mg, 0.8 당량) 및 (5aS,8aR)-4,5a-디메틸데카하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 DIEA(69.1 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN];B%: 22% 내지 52%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 19% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

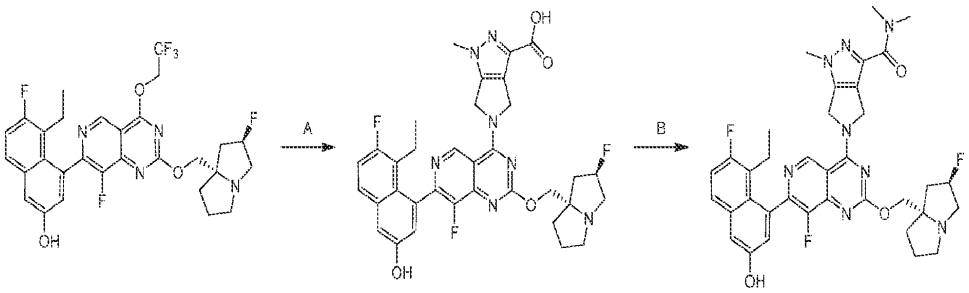
[2707] 단계 B. 4-((5aS,8aR)-4,5a-디메틸옥타하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀-1(2H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(2 mL) 중 2-클로로-4-((5aS,8aR)-4,5a-디메틸옥타하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀-1(2H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(20.0 mg, 1.0 당량) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(16.4 mg, 3.0 당량)의 용액에 DIEA(22.2 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(20.0 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN];B%: 75% 내지 100%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2708] 단계 C. 4-(4-((5aS,8aR)-4,5a-디메틸옥타하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀-1(2H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: ACN(2.4 mL)중 4-((5aS,8aR)-4,5a-디메틸옥타하이드로사이클로펜타[e][1,4]디아제핀-1(2H)-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(10.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(2.50 mg, 26% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 19.6 Hz, 1H), 5.60-5.42 (m, 1H), 4.74-4.50 (m, 8H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.23-2.92 (m, 3H), 2.57-2.23 (m, 10H), 1.91-1.65 (m, 3H), 1.46 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 1.36-1.22 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.5.

[2709] 실시예 867

[2710] 

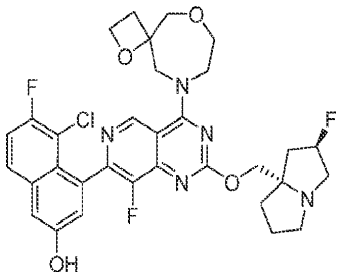
[2711] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N,1-트리메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복사미드

[2712] 

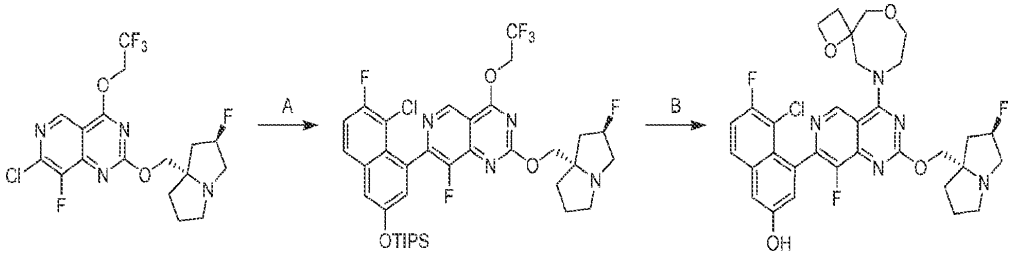
[2713] 단계 A. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산: DMF(2.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(255 mg, 0.6 당량) 및 메틸 1-메틸-5,6-디하이드로-4H-피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실레이트(130 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(1.52 g, 10 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN];B%: 17% 내지 47%, 1 0분]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2714] 단계 B. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N,1-트리메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복사미드: DMF(1 mL) 중 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실산(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HATU(17.3 mg,1.5 당량) 및 TEA(9.20 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 디메틸아민(2 M, 75.8 μL)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: 3_Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN];B%: 21% 내지 41%, 8분]로 정제하여 표제 화합물(4 mg, 19% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 11.54 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 10.28-10.12 (m, 4 H), 10.09-9.83 (m, 4H), 9.19 (br s, 4H), 8.89-8.75 (m, 6H), 8.46-8.26 (m, 3H), 7.81-7.64 (m, 4H), 7.01-6.76 (m, 3H), 5.37-5.20 (m, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.66 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 2.87 (br s, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 687.5.

[2715] 실시예 868

[2716] 

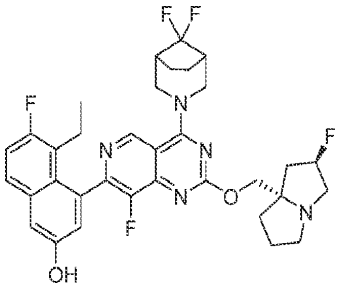
[2717] 5-클로로-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2718] 

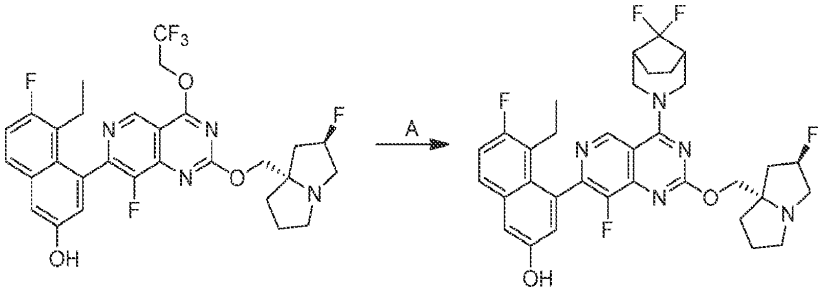
[2719] 단계 A. 7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(3 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량), CuI(26.0 mg, 0.3 당량) 및 ((5-클로로-6-플루오로-4-(트리메틸스타닐)나프탈렌-2-일)옥시)트리이소프로필실란(353 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 BINAP(56.8 mg, 0.2 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(33.4 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 물(0.1% FA)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(171 mg, 46.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.25 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.42-5.21 (m, 1H), 5.17-4.97 (m, 2H), 3.43-3.13 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.36-2.09 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.38 (br s, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 755.3.

[2720] 단계 B. 5-클로로-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸-9-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 7-(8-클로로-7-플루오로-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(80.0 mg, 1.0 당량) 및 1,6-디옥사-9-아자스피로[3.6]데칸(38.1 mg, 2.0 당량, HCl)의 혼합물에 K_3PO_4(112 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(80 mg)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 13% 내지 43%, 9분]로 정제하여 표제 화합물(7.9 mg, 11% 수율, HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.65-9.52 (m, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 5.58-5.35 (m, 1H), 4.71-4.36 (m, 6H), 4.30-4.15 (m, 1H), 4.12 (br s, 4H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.77-3.45 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.63-2.36 (m, 3H), 2.29 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 642.6.

[2721] 실시예 869

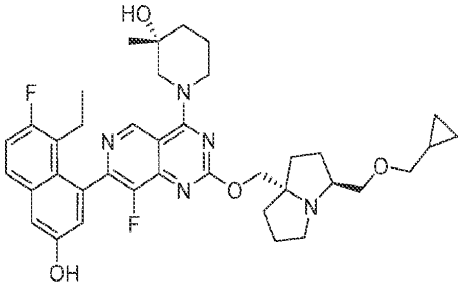
[2722] 

[2723] 4-(4-(8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

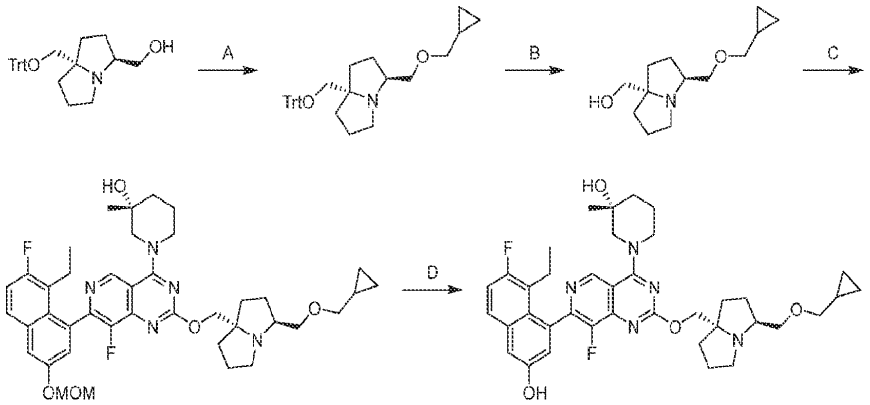
[2724] 

[2725] 단계 A. 4-(4-(8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DMF(0.2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(31.0 mg, 2.0 당량, HCl)의 용액에 DIEA(109 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(5.00 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 22% 내지 52%, 10분)로 정제하고, 역상 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: [물(NH_3H_2O)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(3.67 mg, 6.7% 수율)을 청색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.06-8.92 (m, 1H), 7.65-7.44 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.12-6.93 (m, 1H), 5.45-5.18 (m, 1H), 4.77-4.61 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.41-3.17 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.52-2.33 (m, 3H), 2.31-2.11 (m, 3H), 2.06-1.89 (m, 5H), 1.34-1.26 (m, 4H), 0.92-0.78 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 640.0.

[2726] 실시예 870

[2727] 

[2728] (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2729] 

[2730] 단계 A. (3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: THF(2 mL) 및 DMF(2 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(500 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 NaH(96.7 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 (요오도메틸) 사이클로프로판(330 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 물(0.1%FA)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(415 mg, 71% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.27 (s, 5H), 7.14-7.06 (m, 7H), 7.06-6.99 (m, 3H), 3.50 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05-2.82 (m, 2H), 2.73 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (br s, 1H), 1.93 (br dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.53 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (br s, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.91-0.79 (m, 1H), 0.37-0.28 (m, 2H), 0.01 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 468.4.

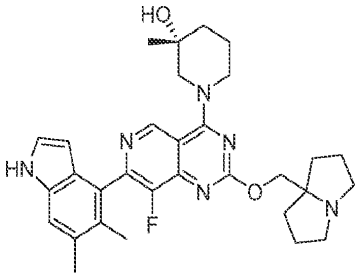
[2731] 단계 B. ((3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: DCM(4 mL) 중 (3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(415 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TFA(1.01 g, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(Al_2O_3, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1 내지 0:1 내지 디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(210 mg, 95% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.67 (dd, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 3H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.20 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H).

[2732] 단계 C. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(101 mg, 1.1 당량) 및 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(215 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 t-BuONa(2 M, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(460 mg, 95% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다;

[2733] 단계 D. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: ACN(3 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로프로필메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(450 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 HCl/디옥산(4 M, 38 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(3 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과

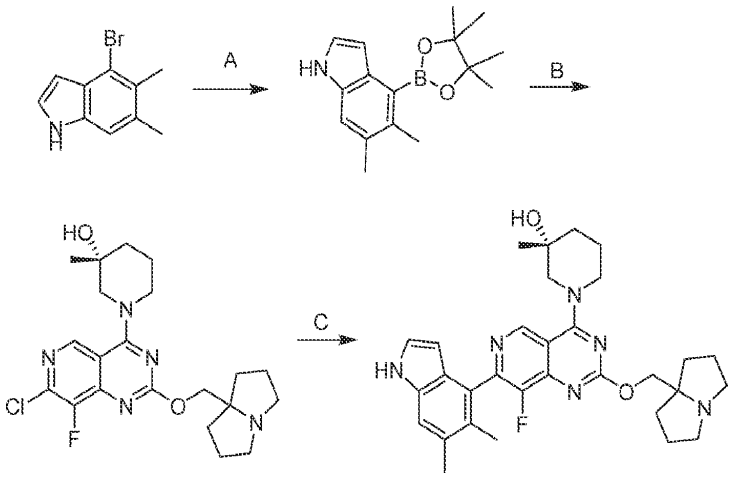
하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 21% 내지 51%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(84.9 mg, 19% 수율, HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.70-4.57 (m, 4H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 3H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 1H), 0.81 (td, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 3H), 0.49 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.19 (br t, *J* = 3.2 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 674.6.

[2734] 실시예 871



[2735]

[2736] (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-인돌-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2737]

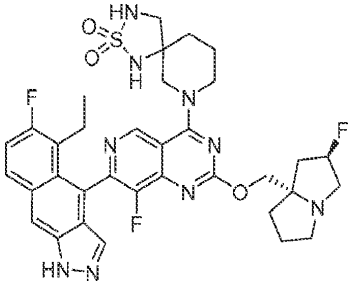
[2738] 단계 A. 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌: MeCN(1.0 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1H-인돌(100 mg, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(571 mg, 10 당량) 및 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(32.6 mg, 0.1 당량)의 혼합물에 TEA(135 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(96 mg, 73% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 272.1.

[2739] 단계 B. (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(1.0 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 (R)-3-메틸피페리딘-3-올(109 mg, 2.0 당량)의 용액에 DIEA(1.23 g, 20 당량) 및 4 Å 분자체(20.0 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 436.1.

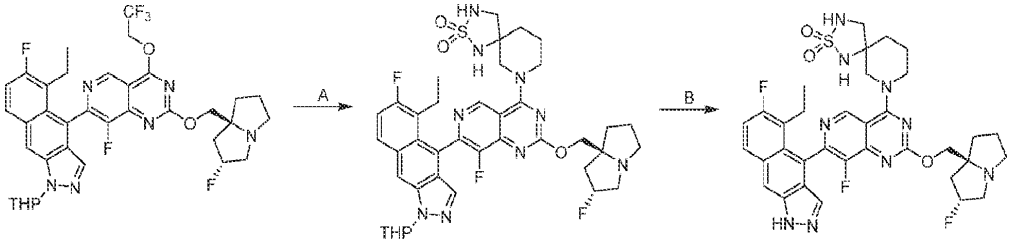
[2740] 단계 C. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-인돌-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: H_2O(3.0 mL) 및 THF(10 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(120 mg, 1.0 당량) 및 5,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(90.0 mg, 1.2 당량)의 혼합물에

CataCXium A Pd G3(20.1 mg, 0.1 당량) 및 K_3PO_4(176 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 세척하고, EtOAc(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 8% 내지 38%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(23.1 mg, 14% 수율, 0.59 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 3H), 4.33 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (br dd, *J* = 1.6, 13.6 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.13 (td, *J* = 6.4, 11.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.31 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.29 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 545.3.

[2741] 실시예 872

[2742] 

[2743] 7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

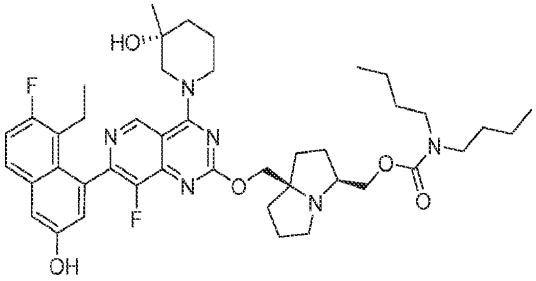
[2744] 

[2745] 단계 A. 7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(0.2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(9.00 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(4.91 mg, 2.0 량)의 혼합물에 DIEA(16.6 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(1.00 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(6.00 mg, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 792.5.

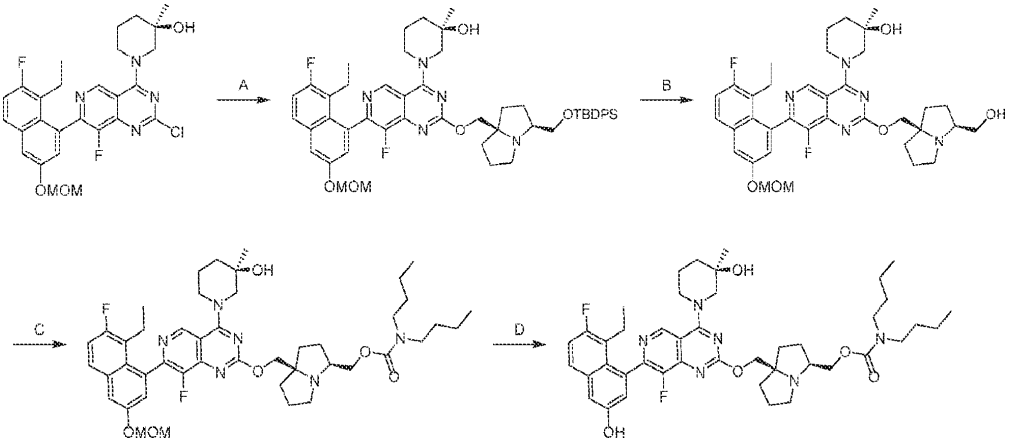
[2746] 단계 B. 7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: TFA(308 mg, 0.2 mL, 178 당량) 중 7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(12.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, EtOAc(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(2.09 mg, 18% 수율, 0.34 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.01 (br dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.62 (m, 1H),

7.33 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 4.41 (br t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.52-2.17 (m, 5H), 2.15-1.78 (m, 7H), 0.95-0.78 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 708.6.

[2747] 실시예 873

[2748] 

[2749] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디부틸카르바메이트

[2750] 

[2751] 단계 A. (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(1 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(302 mg, 1.3 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 t-BuONa(2 M, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(300 mg, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM/MeOH = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 70% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 902.3

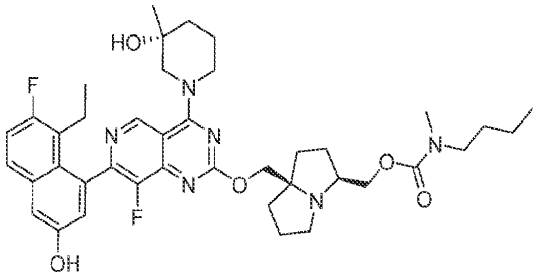
[2752] 단계 B. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(5 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루올-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리돈[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(400 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(1.01 g, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 염수(20 mL × 3)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM/MeOH = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 61% 수율)을 회적색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 664.3

[2753] 단계 C. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디부틸카르바메이트: THF(1.5 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(90.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TEA(137 mg, 0.2 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서

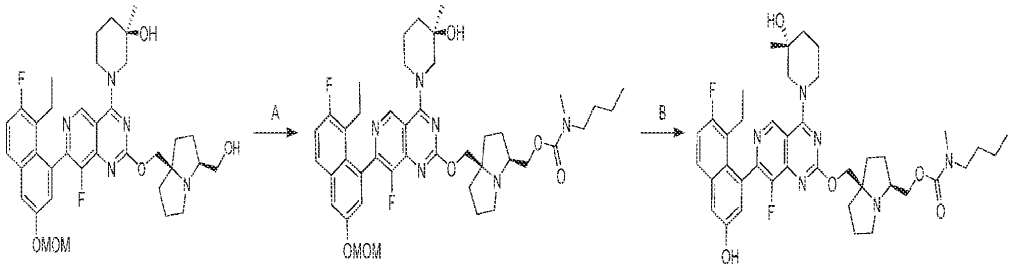
4분 동안 교반하였다. THF(0.5 mL) 중 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. TEA(137 mg, 0.2 mL, 10 당량) 및 N -부틸부탄-1-아민(52.6 mg, 0.7 mL, 3.0 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 ml)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM/MeOH = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 27% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 819.3.

[2754] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디부틸카르바메이트: MeCN(1 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 디부틸카르바메이트(30 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액으로 pH = 7로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 80% 내지 100%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(12.5 mg, 44% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.55 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 3H), 4.10-4.04 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.26 (br s, 4H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 7H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.87-0.78 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 775.3.

[2755] 실시예 874

[2756] 

[2757] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 부틸(메틸)카르바메이트

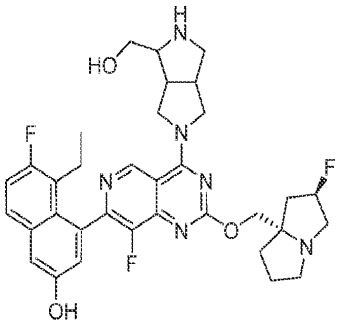
[2758] 

[2759] 단계 A. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 부틸(메틸)카르바메이트: THF(1.5 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(90.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 TEA(137 mg, 0.2 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 4분 동안 교반하였다. THF(0.5 mL) 중 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. TEA(137 mg, 0.2 mL, 10 당량) 및 N-메틸부탄-1-아민(35.5 mg, 3.0 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10

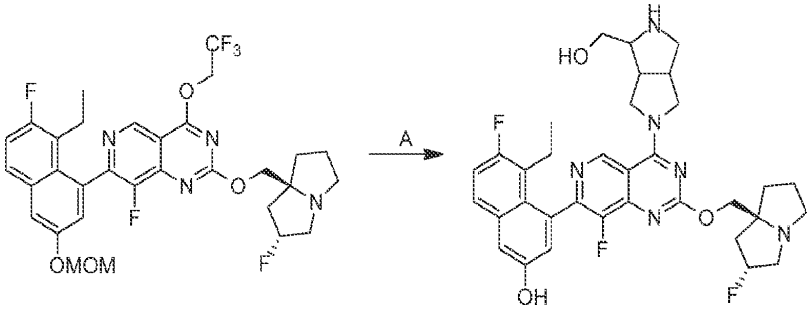
mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM/MeOH = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 28% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 777.3.

[2760] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 부틸(메틸)카르바메이트: MeCN(1 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 부틸(메틸)카르바메이트(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액으로 pH = 7로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75*30 mm*3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 2% 내지 32%, 7분)로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (br d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 4.44-4.27 (m, 3H), 4.25-4.12 (m, 1H), 4.07 (br dd, *J* = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.26 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.48 (br dd, *J* = 7.2, 14.8 Hz, 1H), 2.36-2.09 (m, 4H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.95-1.73 (m, 6H), 1.51 (br s, 2H), 1.37-1.22 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.78 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 733.2.

[2761] 실시예 875

[2762] 

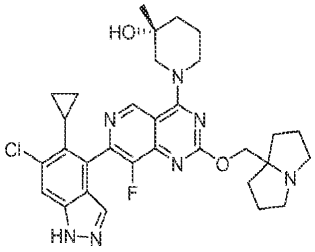
[2763] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(4-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2764] 

[2765] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(4-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(0.5 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(59.2 mg, 1.0 당량) 및 (옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)메탄올(20.0 mg, 1.0 당량, 2 HCl 염)의 혼합물에 DIEA(60.1 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 3% 내지 33%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 25% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.28 (s, 1H), 8.49 (br s, 2H), 7.68 (br dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (br t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.59-5.34 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.33 (br

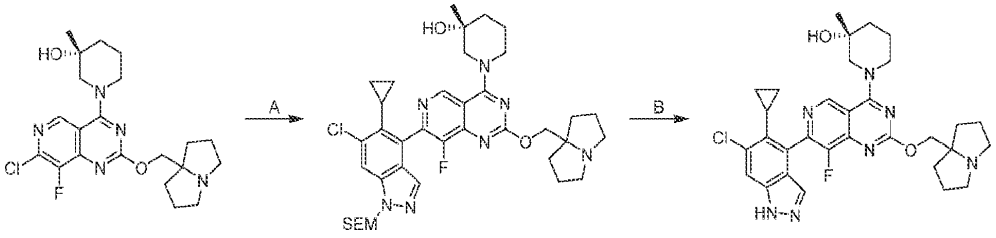
s, 2H), 4.27-4.08 (m, 2H), 3.97-3.54 (m, 7H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.27 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.68-2.37 (m, 3H), 2.35-2.05 (m, 5H), 0.89-0.62 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 635.1.

[2766] 실시예 876



[2767]

[2768] (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

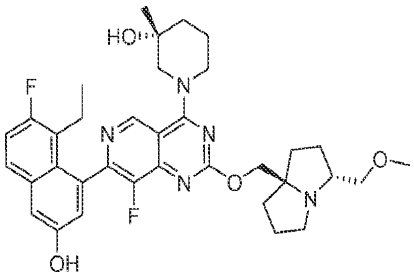


[2769]

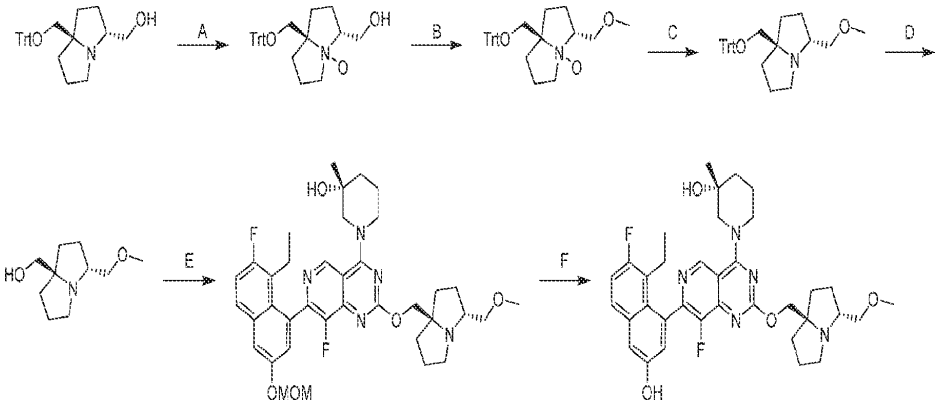
[2770] 단계 A. (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(5 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.0 당량) 및 6-클로로-5-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(268 mg, 1.3 당량)의 용액에 K_3PO_4(1.5 M, 917 uL, 3.0 당량) 및 APhos Pd G3(29.1 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM:MeOH = 10:1]를 사용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 722.4.

[2771] 단계 B. (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DCM(0.5 mL) 중 (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(112 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1.54 g, 1.0 mL, 97 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(5 mL)으로 pH = 7로 조정하고, DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 8분에 걸쳐 25% 내지 55%]로 정제하여 표제 화합물(36.9 mg, 43% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 3H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.99-1.70 (m, 9H), 1.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 0.96-0.81 (m, 1H), 0.71-0.57 (m, 1H), 0.33-0.20 (m, 1H), 0.14-0.02 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.3.

[2772] 실시예 877

[2773] 

[2774] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aR)-3-(메톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2775] 

[2776] 단계 A. (3R,7aR)-3-(하이드록시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드: DCM(6 mL) 중 ((3R,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 m-CPBA(295 mg, 85% 순도, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(0.5 mL)을 첨가하여 켄칭하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(520 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 430.1.

[2777] 단계 B. (3R,7aR)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드: DMF(5 mL) 중 (3R,7aR)-3-(하이드록시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드(520 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaH(72.6 mg, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. MeI(258 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(15 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물($NH_3 \cdot H_2O$), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 45% 내지 75%]로 정제하여 표제 화합물(80.0 mg, 15% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 444.2.

[2778] 단계 C. (3R,7aR)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: MeOH(1 mL) 중 (3R,7aR)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)옥타하이드로피롤리진 4-옥사이드(80.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(10.0 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하고, H_2(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(75.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 428.3.

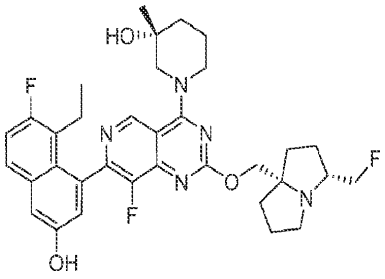
[2779] 단계 D. ((3R,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: DCM(0.6 mL) 중 (3R,7aR)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(75.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.3 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(75.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2780] 단계 E. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aR)-3-(메톡시메

틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3R,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(38.5 mg, 1.1 당량), 4 Å 분자체(50 mg) 및 t-BuONa(72.7 mg, 4.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. (S)-2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 25% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(25.0 mg, 19% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.4.

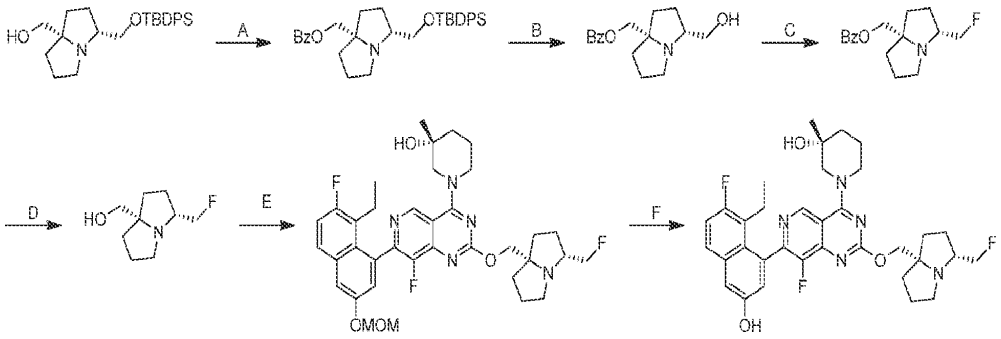
[2781] 단계 F. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(200 uL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH(4 M, 200 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeCN(0.5 mL)으로 희석하고, 10% $NH_3 \cdot H_2O$로 pH = 약 7로 조정하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 직접 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 78% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.29 - 9.15 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (br t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 1.67 (m, 14H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.4.

[2782] 실시예 878



[2783]

[2784] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2785]

[2786] 단계 A. ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트: DCM(26 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(2.60 g, 1.0 당량) 및 TEA(1.28 g, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 BzCl(1.34 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 80 mL/분으로 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(2.30 g, 71% 수율)을 황색 오일로서 수득하

였다.

[2787] 단계 B. ((3R,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트: DMF(100 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트(8.00 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(35.5 g, 15.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(2.60 g, 61% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 276.1.

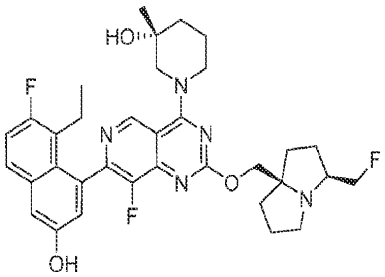
[2788] 단계 C. ((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트: DCM(15 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 MOST(954 mg, 3.0 당량)를 조심스럽게 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉 포화 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL)으로 희석하고, DCM(2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, SFC 분리[컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD, 250 × 30 mm, 10 μm; A: CO2, B: IPA(0.1% NH3H2O), B%: 5.4분에 걸쳐 20% B]로 정제하여 표제 화합물(75.0 mg, 27% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.14 - 2.92 (m, 2H), 2.78 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 2.13 (br dd, *J* = 6.4, 11.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.78 - 1.58 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 278.1.

[2789] 단계 D. ((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: MeOH(1 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트(70.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaOMe 메탄올 용액(5 M, 101 uL, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1 mL)로 켄칭하고 농축하여 표제 화합물(40.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

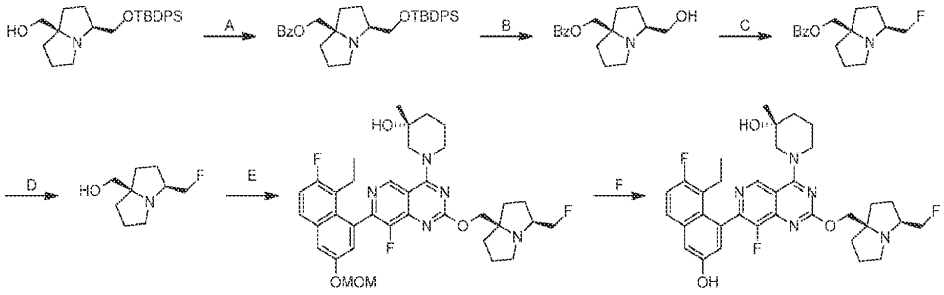
[2790] 단계 E. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(40.0 mg, 1.0 당량) 및 (3R)-1-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피페리딘-3-올(73.3 mg, 0.6 당량)의 용액에 0℃에서 t-BuONa(44.4 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 정제하여 표제 화합물(27.0 mg, 18% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 666.2.

[2791] 단계 F. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(0.2 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(27.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/MeOH(2 M, 180 uL, 8.9 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(8.39 mg, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.23 (br s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 3H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.31 (br t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.4.

[2792] 실시예 879

[2793] 

[2794] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2795] 

[2796] 단계 A. ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트: DCM(30 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(3.00 g, 1.0 당량) 및 TEA(1.48 g, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 BzCl(1.55 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 80 mL/분으로 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(2.40 g, 64% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2797] 단계 B. ((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트: DMF(240 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트(2.40 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(10.6 g, 15.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(1.04 g, 66% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2798] 단계 C. ((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트: DCM(15 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 MOST(954 mg, 3.0 당량)를 조심스럽게 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)으로 희석하고, DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]에 이어서 SFC 분리[컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD, 250 × 30 mm, 10 μm; A: CO2, B: MeOH(0.1% NH_3H_2O), B%: 4.6 분에 걸쳐 20% B]로 정제하여 표제 화합물(75.0 mg, 27% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 278.2.

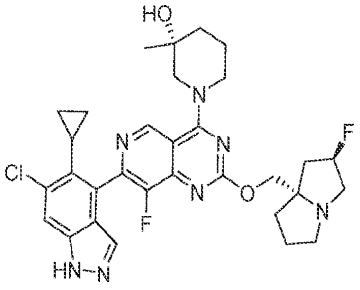
[2799] 단계 D. ((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: MeOH(1.5 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메틸 벤조에이트(160 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaOMe 메탄올 용액(5 M, 231 uL, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1 mL)로 켄칭한 다음, 농축하여 표제 화합물(40.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2800] 단계 E. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(0.5 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(20.0 mg, 1.0 당량) 및 (3R)-1-[2-클로로-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-8-플루오로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-3-메틸-피

페리딘-3-올(48.9 mg, 0.8 당량)의 용액에 t-BuONa(22.2 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(75.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

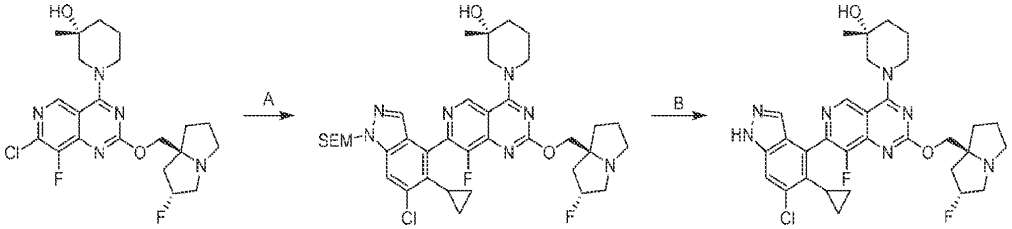
[2801] 단계 F. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(0.5 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(플루오로메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(75.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl/MeOH(2 M, 0.5 mL, 8.9 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(3.62 mg, 5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.65 - 4.46 (m, 3H), 4.44 - 4.25 (m, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 2.57 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.75 (m, 5H), 1.29 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 0.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.4.

[2802] 실시예 880



[2803]

[2804] (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



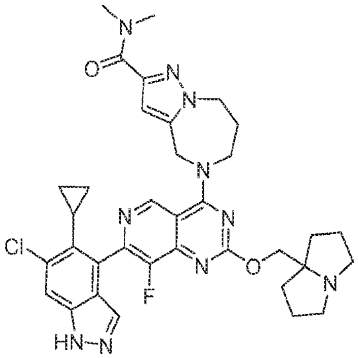
[2805]

[2806] 단계 A. (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(2 mL) 및 물(0.5 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.0 당량) 및 6-클로로-5-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(237 mg, 1.2 당량)의 혼합물에 APhos Pd G3(42.0 mg, 0.15 당량) 및 K_2CO_3(280 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 740.5.

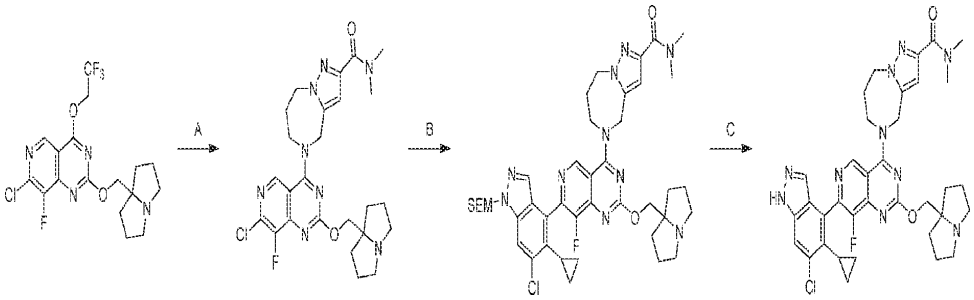
[2807] 단계 B. (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디클로로메탄(1 mL) 중 (3R)-1-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(120 mg, 1.0 당량)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(164 mg, 10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(2 mL)로 희석하였다. 혼합물을 0℃에서

NaOH 용액(10% w/w)으로 pH = 10으로 조정하고, 디클로로메탄(3 × 2 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 13% 내지 43%]로 정제하여 표제 화합물(26.5 mg, 27% 수율, HCOOH 염)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 5.49-5.27 (m, 1H),5.44-4.57 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 3H), 3.64 (dd, *J* = 13.6, 17.2 Hz, 1H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.13 (, *J* = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 2.55-1.95 (m, 8H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.95-0.83 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 1H), 0.27-0.24 (m, 1H), 0.13-0.03 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 610.4.

[2808] 실시예 881

[2809] 

[2810] 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

[2811] 

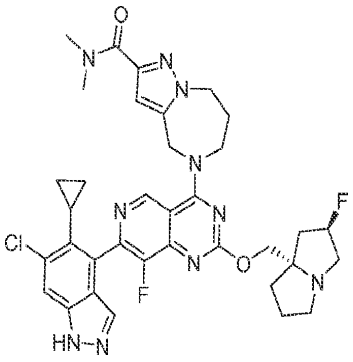
[2812] 단계 A. 5-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMF(3 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.00 g, 1.0 당량) 및 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(742 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(921 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 529.3.

[2813] 단계 B. 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: 톨루엔(2.0 mL) 및 H_2O(756 μL) 중 5-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(200 mg, 1.0 당량) 및 6-클로로-5-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(204 mg, 1.2 당량)의 혼합물에 Aphos-Pd-G3(27.5 mg, 0.10 당량) 및 K_3PO_4(241 mg, 3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 디클로로메탄/

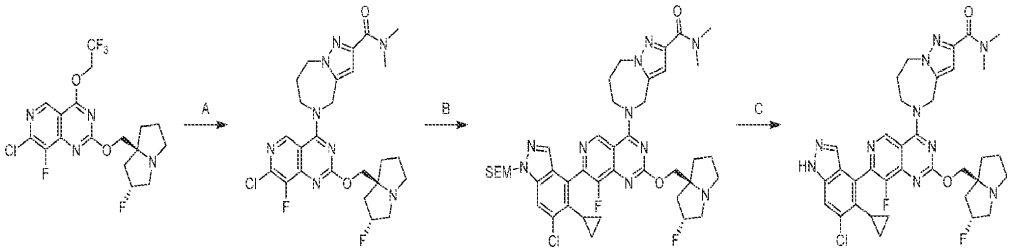
메탄올 = 5/1] 및 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 29% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 815.3.

[2814] 단계 C 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DCM(0.5 mL) 중 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(80 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(4 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 THF(0.2 mL)에 용해시켰다. $NH_3 \cdot H_2O$(0.4 mL, 25% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 10% 내지 40%]로 정제하여 표제 화합물(29.5 mg, 50% 수율, 0.50 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.38-5.22 (m, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.53-4.43 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.47 (br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 5H), 1.98-1.89 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H), 0.30-0.20 (m, 1H), 0.11-0.01 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 685.2.

[2815] 실시예 882

[2816] 

[2817] 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

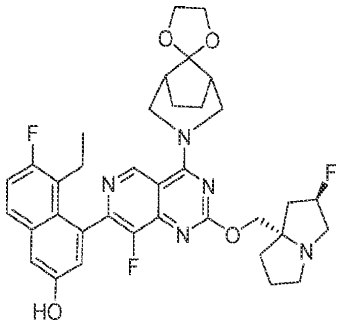
[2818] 

[2819] 단계 A. 5-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMF(1.5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.0 당량) 및 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(356 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(442 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 547.3.

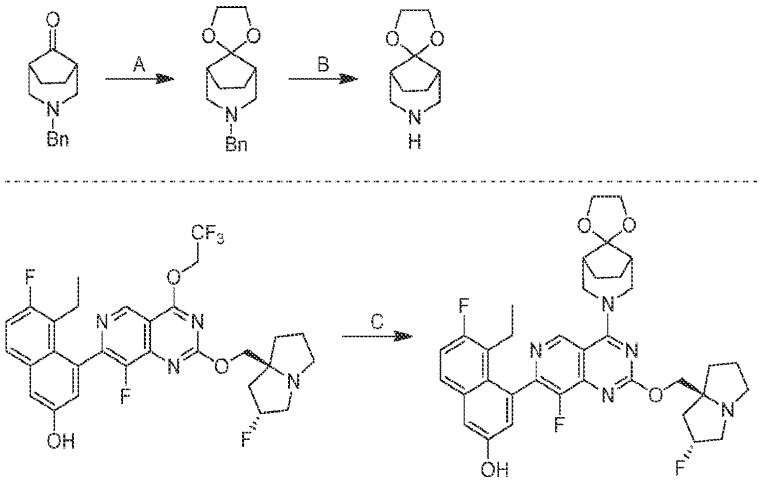
[2820] 단계 B. 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: 톨루엔(2 mL) 및 H_2O(731 μL) 중 5-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(200 mg, 1.0 당량) 및 6-클로로-5-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(197 mg, 1.2 당량)의 혼합물에 Aphos-Pd-G3(26.6 mg, 0.10 당량) 및 K_3PO_4(233 mg, 3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 디클로로메탄/메탄올 = 5/1] 및 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 30% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 833.4.

[2821] 단계 C. 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DCM(0.5 mL) 중 5-(7-(6-클로로-5-사이클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(80 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(4 × 5 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 THF(0.2 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$(0.4 mL 25% 순도)로 희석하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 34% 내지 64%]로 정제하여 표제 화합물(58.5 mg, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.41-5.20 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 4.34-4.20 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.14 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H), 0.96-0.81 (m, 1H), 0.66-0.53 (m, 1H), 0.32-0.18 (m, 1H), 0.13-0.02 (m, 1H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 703.2.

[2822] 실시예 883

[2823] 

[2824] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(3-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,2'-[1,3]디옥솔란]-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



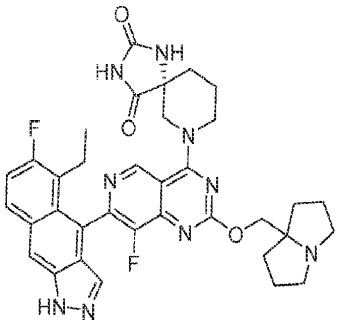
[2825]

[2826] 단계 A. (1R,5S)-3-벤질-3-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,2'-[1,3]디옥솔란]: 톨루엔(3 mL) 중 (1R,5S)-3-벤질-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-온(300 mg, 1 당량) 및 에탄-1,2-디올(86.5 mg, 1.0 당량)의 용액에 TsOH·H_2O(26.5 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(200 mg, 55% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2827] 단계 B. (1R,5S)-3-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,2'-[1,3]디옥솔란]: MeOH(2 mL) 중 (1R,5S)-3-벤질-3-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,2'-[1,3]디옥솔란](200 mg, 1.0 당량) 및 NH_3·MeOH(4 M, 0.2 mL)의 용액에 질소 분위기 하에 Pd/C(50.0 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(80 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

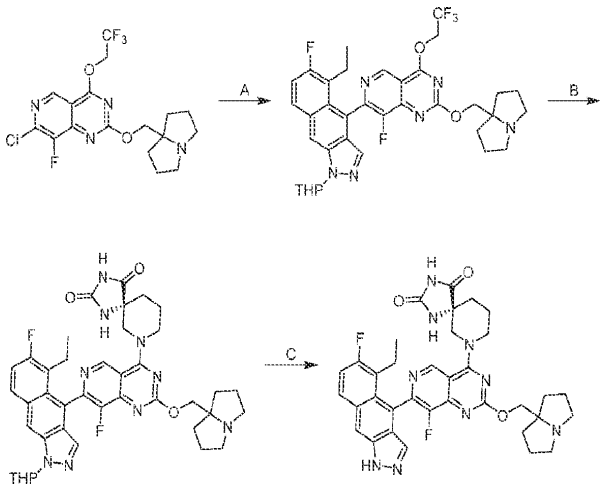
[2828] 단계 C. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((1R,5S)-3-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,2'-[1,3]디옥솔란]-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 어떤 용매 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량) 및 (1R,5S)-3-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,2'-[1,3]디옥솔란](42.8 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(218 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters xbridge 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(5.48 mg, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.21-9.03 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 3H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 5H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.01 (dt, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 6H), 2.03-1.84 (m, 5H), 1.56 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 0.78-0.78 (m, 1H), 0.80 (dt, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 662.2.

[2829] 실시예 884



[2830]

[2831] (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



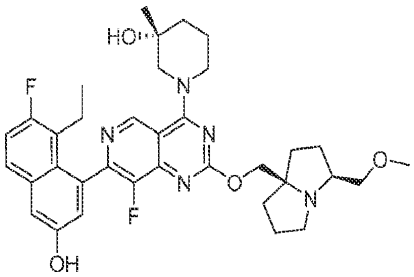
[2832]

[2833] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: 메톡시 사이클로펜탄(2 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(50 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(50.4 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3(8.65 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O(5 mL)를 첨가하고, 에틸 아세테이트(5 mL × 3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(17.0 mg, 19% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 683.3.

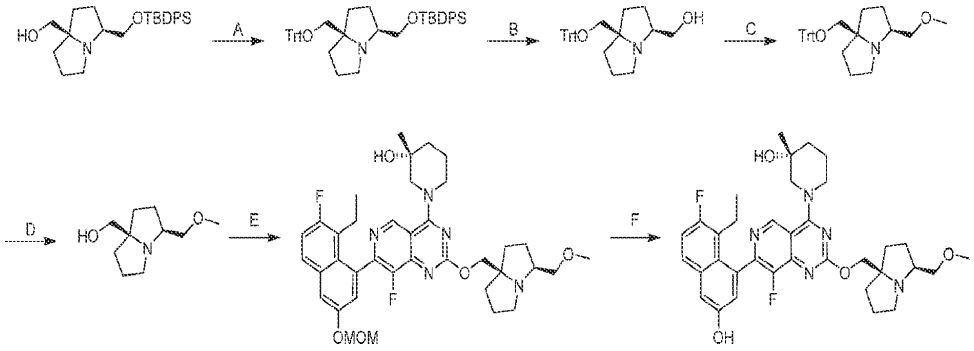
[2834] 단계 B. (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMAc(1.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(15.0 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(15 mg, 4.04 당량)의 용액에 4 Å 분자체(2.0 mg) 및 CsF(33.4 mg, 10.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.1% 포름산 조건)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 752.6.

[2835] 단계 C. (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(0.5 mL) 중 (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(15.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(770 mg, 0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(5 mL × 3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 12분에 걸쳐 11% 내지 41%)로 정제하여 표제 화합물(2.89 mg, 21%의 수율, 0.52 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 2H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 5H), 2.01-1.92 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 668.3.

[2836] 실시예 885

[2837] 

[2838] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(메톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2839] 

[2840] 단계 A. (3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DCM(100 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(9.00 g, 1.0 당량) 및 TEA(4.45 g, 2.0 당량)의 용액에 TrtCl(9.19 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, DCM(3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(12.0 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2841] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(10 mL) 중 (3S,7aR)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(2.33 g, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2842] 단계 C. (3S,7aR)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DMF(2 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(38.7 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. MeI(103 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물(10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 27% 내지 47%]로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 56% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 428.3.

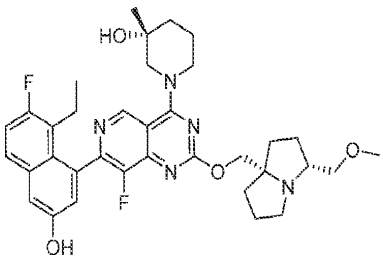
[2843] 단계 D. ((3S,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: DCM(0.8 mL) 중 (3S,7aR)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(400 uL, 23.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2844] 단계 E. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3S,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(29.8 mg, 1.0 당량), 4 Å 분자체(5 mg)

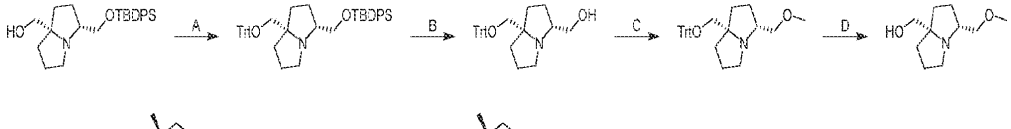
및 t-BuONa(61.8 mg, 4.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(85.0 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: YMC Triart C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 40% 내지 60%]로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.5.

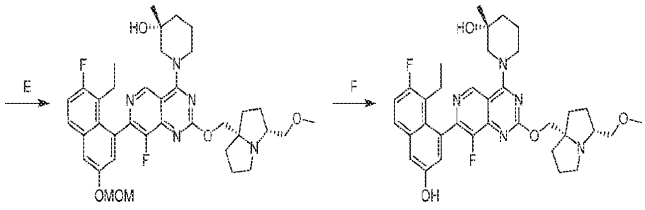
[2845] 단계 F. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(0.2 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aR)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(20.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH(4 M, 0.2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 농축하고, MeCN(0.5 mL)으로 희석하고, 10% $NH_3 \cdot H_2O$로 pH = 약 7로 조정하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[컬럼: YMC Triart C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8.5분에 걸쳐 20% 내지 50%]로 직접 정제하여 표제 화합물(14.0 mg, 74% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (s, 1H), 8.56 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.61 (br s, 5H), 4.44 (br s, 1H), 4.33 (br t, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 3.34 (br s, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 1.74 (m, 13H), 1.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.88 - 0.77 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[2846] 실시예 886

[2847] 

[2848] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(메톡시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[2849] 

[2850] 단계 A. (3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DCM(60 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(6.00 g, 1.0 당량) 및 TEA(2.96 g, 2.0 당량)의 용액에 TrtCl(6.12 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 세척하고, DCM(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(9.00 g, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2851] 단계 B. ((3R,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올: DMF(90 mL) 중 (3R,7aS)-3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(9.00 g, 1.0 당량)의 용액에 CsF(31.5 g, 15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 직접 정제하여 표제 화합물(4.00 g, 70% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

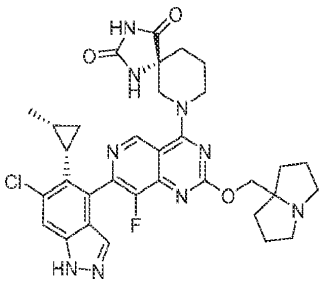
[2852] 단계 C. (3R,7aS)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: DMF(1 mL) 중 ((3R,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaH(19.3 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. MeI(34.3 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 22% 내지 52%]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 428.4.

[2853] 단계 D. ((3R,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: DCM(0.4 mL) 중 (3R,7aS)-3-(메톡시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(200 uL, 23.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(50.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

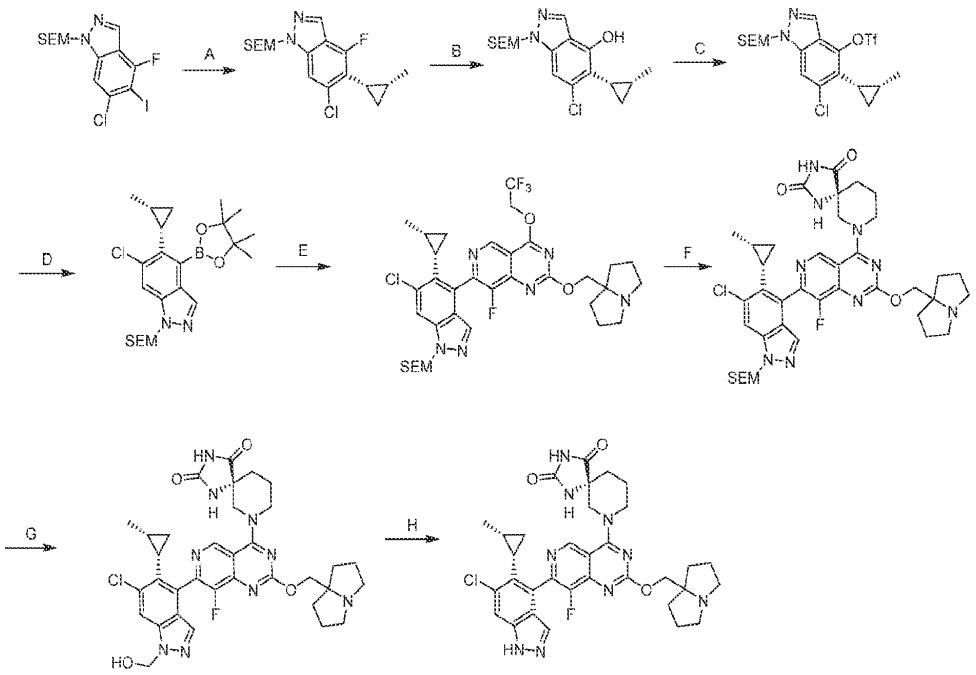
[2854] 단계 E. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3R,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(38.5 mg, 1.0 당량), 4 Å 분자체(2 mg) 및 t-BuONa(79.9 mg, 4.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(110 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: YMC Triart C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 24% 내지 54%]로 정제하여 표제 화합물(25.0 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.5.

[2855] 단계 F. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH(0.15 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3R,7aS)-3-(메톡시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(15.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH(4 M, 300 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한였따. 혼합물을 감압 하에 30℃에서 농축하고, MeCN(0.5 mL)으로 희석하고, 10% $NH_3 \cdot H_2O$로 pH = 약 7로 조정하였다. 혼합물을 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 47% 내지 54%], 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 17% 내지 47%, 분)로 정제하여 표제 화합물(8.00 mg, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 - 8.48 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.61 (br s, 3H), 4.45 - 4.28 (m, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (br d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 2.48 (qd, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.75 (m, 6H), 1.31 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.77 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[2856] 실시예 887

[2857] 

[2858] (R)-7-(7-((R)-6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



[2859]

[2860] 단계 A. 6-클로로-4-플루오로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: 디옥산(75 mL) 및 H_2O(25 mL) 중 6-클로로-4-플루오로-5-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(10.0 g, 1.0 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1,3,2-디옥사보롤란(8.53 g, 2.0 당량)의 혼합물에 K_3PO_4(14.9 g, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.71 g, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(4.70 g, 54% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 355.0.

[2861] 단계 B. 6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-올: DMAc(30 mL) 중 6-클로로-4-플루오로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(3.00 g, 1.0 당량) 및 2-(메틸설포닐)에탄-1-올(4.20 g, 4.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(2.03 g, 60% 순도, 6.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1 내지 10/1]로 정제하여 표제 화합물(1.50 g, 50% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 353.1.

[2862] 단계 C. 6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트: DCM(40 mL) 중 6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-올(4.10 g, 1.0 당량) 및 DIEA(6.07 mL, 3.0 당량)의 용액에 -70℃에서 Tf_2O(3.83 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, DCM(3 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 5/1]로 정제하여 표제 화합물(4.50 g, 78% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.84-0.62 (m, 2H), -0.05 (d, J = 4.0 Hz, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 485.0.

[2863] 단계 D. 6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸: MeCN(10 mL) 중 6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(500 mg, 1.0 당량),

4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(314 mg, 1.2 당량) 및 KOAc(202 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 P(Cy_3)-Pd-G3(75.7 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(850 mg, 44% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 12H), 1.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.27-1.26 (m, 1H), 0.92-0.78 (m, 5H), 0.01--0.10 (m, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 463.2.

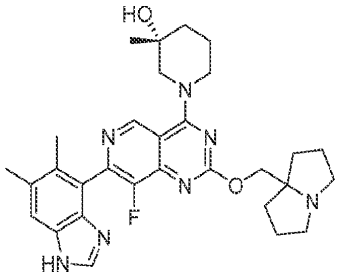
[2864] 단계 E. 7-((R)-6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 톨루엔(2 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량), 6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(121 mg, 1.1 당량) 및 K_3PO(1.5 M, 475 μL, 3.0 당량)의 혼합물에 APhos-Pd-G3(15.1 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 0/1]로 정제하여 표제 화합물(85.0 mg, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 721.6.

[2865] 단계 F. (R)-7-(7-((R)-6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(1 mL) 중 7-((R)-6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(85 mg, 1.0 당량), (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(39.9 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)의 혼합물에 DIEA(61.6 μL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 790.4.

[2866] 단계 G. (R)-7-(7-((R)-6-클로로-1-(하이드록시메틸)-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(0.25 mL) 중 (R)-7-(7-((R)-6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(0.5 mL, 133 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(5 mL)으로 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(35 mg, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 690.4.

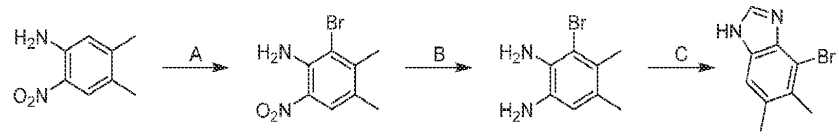
[2867] 단계 H. (R)-7-(7-((R)-6-클로로-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: THF(0.01 mL) 중 (R)-7-(7-((R)-6-클로로-1-(하이드록시메틸)-5-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(30 mg, 1.0 당량)의 용액에 $NH_3 \cdot H_2O$(5.46 g, 6.00 mL, 25% 순도, 896 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 7분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하여 표제 화합물(9.32 mg, 32% 수율, HCOOH 염)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.34-9.12 (m, 1H), 7.99-7.59 (m, 2H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.50 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.69 (m, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.13 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.36-1.90 (m, 12H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.10-0.72 (m, 3H), 0.64 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 0.54-0.11 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 660.3.

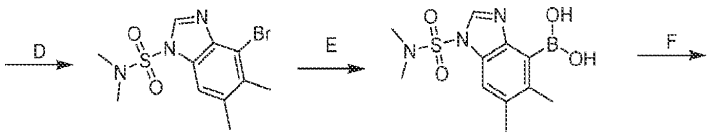
[2868] 실시예 888

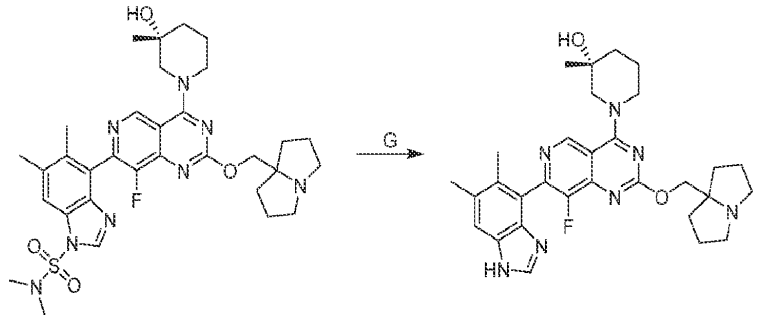


[2869]

[2870] (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올







[2871]

[2872] 단계 A. 2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로아닐린: 아세토니트릴(200 mL) 중 4,5-디메틸-2-니트로아닐린(10.0 g, 1.0 당량)의 용액에 NBS(11.8 g, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(15.0 g, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2873] 단계 B. 3-브로모-4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민: 에틸 알코올(300 mL) 및 H_2O(150 mL) 중 2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로아닐린(15.0 g, 1.0 당량) 및 NH_4Cl(13.1 g, 4.0 당량)의 용액에 Zn 분말(16.2 g, 4.1 당량)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 30분 동안, 그리고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(100 mL)으로 pH = 8로 조정하고, EtOAc(4 × 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.50 (s, 1H), 3.56 (br s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[2874] 단계 C. 4-브로모-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸: HCOOH(40 mL) 중 3-브로모-4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민(4.00 g, 1.0 당량)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3(100 mL)으로 pH = 8로 조정하고, EtOAc(4 × 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트

= 1/1 내지 0/1]로 정제하여 표제 화합물(3.20 g, 73% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1, M+3): m/z = 224.9, 226.9.

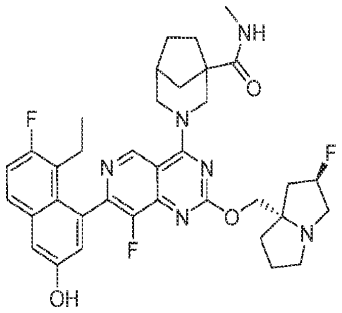
[2875] 단계 D. 4-브로모-N,N,5,6-테트라메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-설폰아미드: DMAc(30 mL) 중 4-브로모-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸(2.50 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 0.5시간 동안 NaH(1.33 g, 60% 순도, 3.0 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 디메틸설파모일 클로라이드(2.39 g, 1.5 당량)를 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(3.50 g, 93% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M +1, M+3): m/z = 331.9, 333.9.

[2876] 단계 E. (1-(N,N-디메틸설파모일)-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)보론산: 톨루엔(30 mL) 중 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(4.59 g, 3.0 당량), 4-브로모-N,N,5,6-테트라메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-설폰아마이드(2.00 g, 1.0 당량) 및 KOAc(1.18 g, 2.0 당량)의 혼합물에 P(Cy_3) Pd G3(391 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 조건]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 25% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 298.0.

[2877] 단계 F. 4-(8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-N,N,5,6-테트라메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-설폰아미드: 톨루엔(2 mL) 및 H_2O(459 μL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량) 및 (1-(N,N-디메틸설파모일)-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)보론산(102 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 K_3PO_4(146 mg, 3.0 당량) 및 Aphos-Pd-G3(14.6 mg, 0.10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 5 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 63% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 653.2.

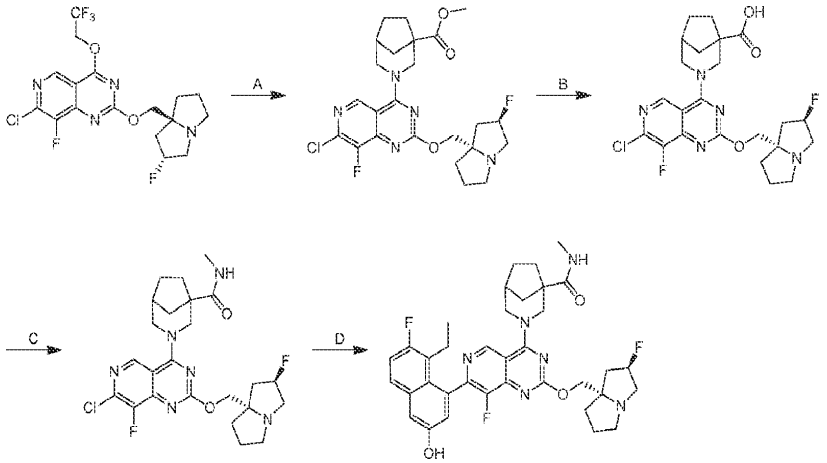
[2878] 단계 G. (3R)-1-(7-(5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: EtOH(0.5 mL) 중 4-(8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-N,N,5,6-테트라메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-설폰아미드(130 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl(12 M, 2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 Na_2CO_3(10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(4 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10/1] 및 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 0% 내지 30%]로 2회 정제하여 표제 화합물(6.57 mg, 5.5% 수율, 0.73 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.60 (br s, 3H), 4.34 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.67-3.55 (m, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 3H), 2.20-2.13 (m, 3H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.30 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 546.4.

[2879] 실시예 889



[2880]

[2881] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드



[2882]

[2883] 단계 A. 메틸 3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트: DMF(4 mL) 중 메틸 3-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트(609 mg, 1.3 당량, HCl) 및 DIEA(1.60 mL, 4.0 당량)의 혼합물에 4 Å 분자체(50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1 g, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상(0.1% FA 조건)으로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 508.2.

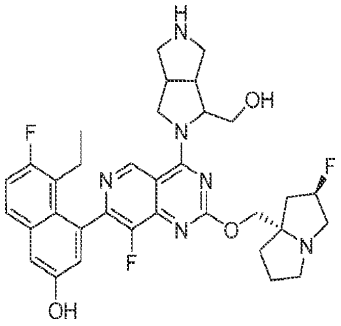
[2884] 단계 B. 3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산: THF(5 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 메틸 3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트(400 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaOH(157 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 수성 1 N HCl로 pH를 6으로 조정하고, 역상(0.1% FA 조건)으로 정제하여 표제 화합물(235 mg, 56% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 494.1.

[2885] 단계 C. 3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: DMF(2 mL) 중 3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산(135 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TEA(442 mg, 16.0 당량) 및 T_3P(1.64 g, 50% 순도, 9.4 당량)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 0.1시간 동안 교반하였다. 메탄아민(284 mg, 10.0 당량, HCl)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(16 mL)을 첨가하고, EtOAc(8 × 4 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트

륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(220 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 507.2.

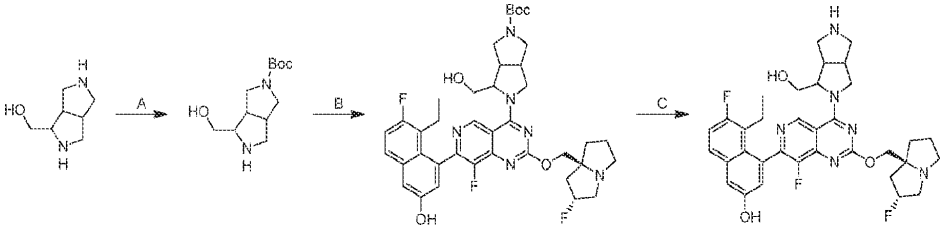
[2886] 단계 D. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: 메톡시사이클로펜탄(4 mL) 중 3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드(200 mg, 1.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(162 mg, 1.3 당량)의 용액에 CataCXium A Pd G3 및 K_3PO_4(1.5 M, 789 μL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 4 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상(0.1% FA 조건) 및 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um;이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN];B%: 43% 내지 73%, 8분)로 정제하여 표제 화합물(95 mg, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.43-5.19 (m, 1H), 5.06-4.90 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.38-4.21 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.01 (dt, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.88 (br s, 4H), 1.70-1.51 (m, 1H), 0.80 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.4.

[2887] 실시예 890



[2888]

[2889] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



[2890]

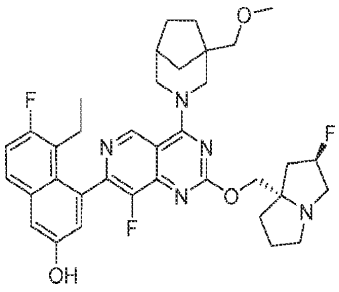
[2891] 단계 A. tert-부틸 4-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: DCM(2 mL) 및 MeOH(2 mL) 중 (옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1-일)메탄올(200 mg, 1.0 당량, 2 HCl 염) 및 TEA(564 mg, 6.0 당량)의 용액에 $BBoc_2O$(223 mg, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(220 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2892] 단계 B. tert-부틸 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트: DMF(2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(289 mg, 1.0 당량) 및 tert-부틸 4-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트(220 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 DIEA(293 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(200 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; 이동상: [물(수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 47% 내지 77%, 9분)로 정제하여 표제 화합물(18.0 mg, 45% 수율)을 백

색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 735.4.

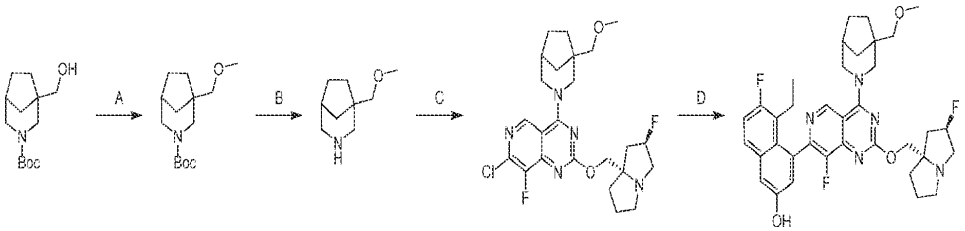
[2893] 단계 C. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(1-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DCM(0.1 mL) 중 tert-부틸 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-(하이드록시메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(15.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 75.00 uL)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75*30 mm*3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 2% 내지 32%, 7분)로 정제하여 표제 화합물(2.70 mg, 21% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.34-9.19 (m, 1H), 8.48 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 1H), 5.52-5.29 (m, 2H), 5.14-5.00 (m, 3H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.88 (br dd, *J* = 1.6, 13.2 Hz, 1H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.62-2.40 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 4H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.85-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 635.4.

[2894] 실시예 891



[2895]

[2896] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



[2897]

[2898] 단계 A. tert-부틸 1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMAc(2 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(49.7 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. MeI(118 mg, 2.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(105 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

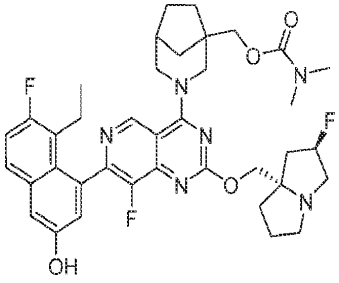
[2899] 단계 B. 1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄: MeCN(2 mL) 중 tert-부틸 1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(105 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 4 mL, 39 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(63.0 mg, 미정제물, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2900] 단계 C. 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘: DMF(1 mL) 중 1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(52.4 mg, 1.5 당량, HCl) 및 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(80.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 DIEA(118 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키

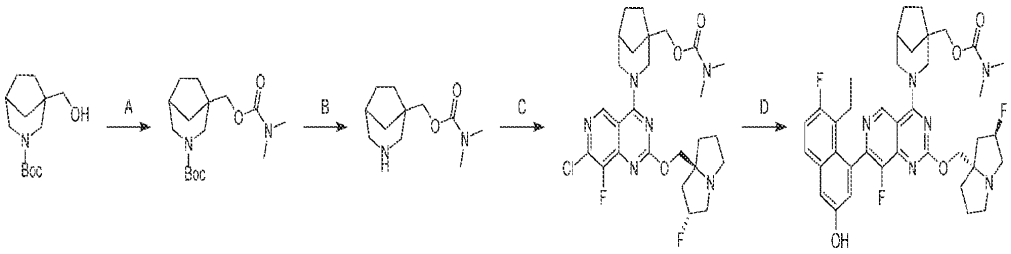
고, 농축하여 표제 화합물(90.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2901] 단계 D. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 메톡시사이클로펜탄(5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-(메톡시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘(90.0 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(86.4 mg, 1.5 당량), cataCXium A Pd G3(26.5 mg, 0.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 364 μL, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄:메탄올 = 100/1 내지 10/1)로 정제하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: A: 물(FA), B: ACN;B%: 9분에 걸쳐 28% 내지 48%)로 정제하여 표제 화합물(27.6 mg, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.55-5.24 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 2H), 3.66-3.38 (m, 8H), 3.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 4H), 0.86-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1, M/2+1): m/z = 648.3, 324.7.

[2902] 실시예 892

[2903] 

[2904] (3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)메틸 디메틸카르바메이트

[2905] 

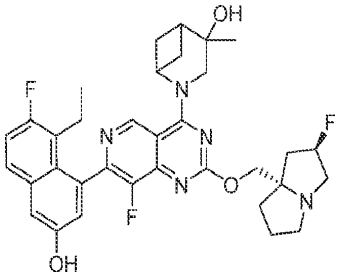
[2906] 단계 A. tert-부틸 1-(((디메틸카르바모일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMAc(2.00 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(49.7 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸카르바모일 클로라이드(89.1 mg, 2.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(150 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2907] 단계 B. (3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)메틸 디메틸카르바메이트: ACN(1.5 mL) 중 tert-부틸 1-(디메틸카르바모일옥시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/디옥산(4 M, 80.0 uL, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(77.0 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

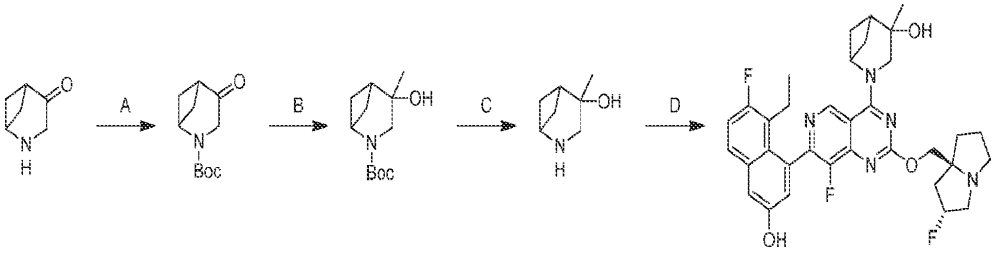
[2908] 단계 C. (3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)메틸 디메틸카르바메이트: DMF(1.00 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(90 mg, 1.0 당량) 및 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일메틸 N,N-디메틸카르바메이트(76.5 mg, 1.5 당량, HCl)의 용액에 DIEA(79.5 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(130 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 551.1.

[2909] 단계 D. (3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)메틸 디메틸카르바메이트: 메톡시사이클로펜탄(3.00 mL) 중 (3-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)메틸 디메틸카르바메이트(130 mg, 61% 순도, 1.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(68.25 mg, 1.5 당량)의 용액에 ataCXium® A Pd G3(21.0 mg, 0.2 당량) 및 수성 K_3PO_4(1.5 M, 288 uL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex lun 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B:ACN; B%: 10분에 걸쳐 24% 내지 54%]로 정제하여 표제 화합물(32.1 mg, 31% 수율, HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.63 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 7.8, 12.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (dt, *J* = 5.8, 9.6 Hz, 1H), 2.93 (br d, *J* = 12.4 Hz, 6H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 0.84 - 0.74 (m, 3H). LCMS (ESI, M+1): m/z = 705.3.

[2910] 실시예 893

[2911] 

[2912] 2-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올

[2913] 

[2914] 단계 A. tert-부틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카르복실레이트: DCM(1.5 mL) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-온(100 mg, 1.0 당량) 및 TEA(376 uL, 3 당량)의 용액에 N,N-디메틸피리딘-4-아민(21.3 mg, 0.2 당량) 및 Boc_2O(393 mg, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨

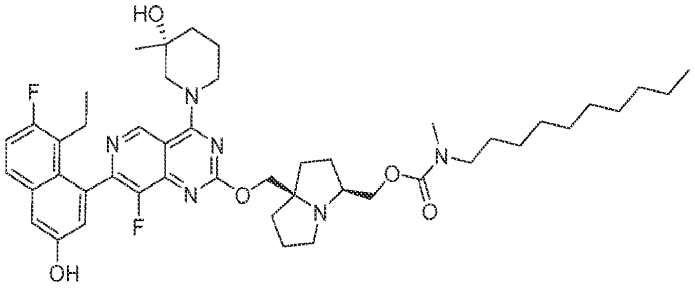
상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(160 mg, 84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.67-4.63 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 2.90 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.84 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H).

[2915] 단계 B. tert-부틸 4-하이드록시-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카르복실레이트: THF(1 mL) 중 tert-부틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카르복실레이트(80 mg, 1 당량)의 용액에 0℃에서 MeMgBr(1 M, 568 uL, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(5 mL)으로 켄칭하고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 20 mL/분으로 0 내지 50% 에틸아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(47 mg, 미정제물)을 담황색 오일로서 수득하였다.

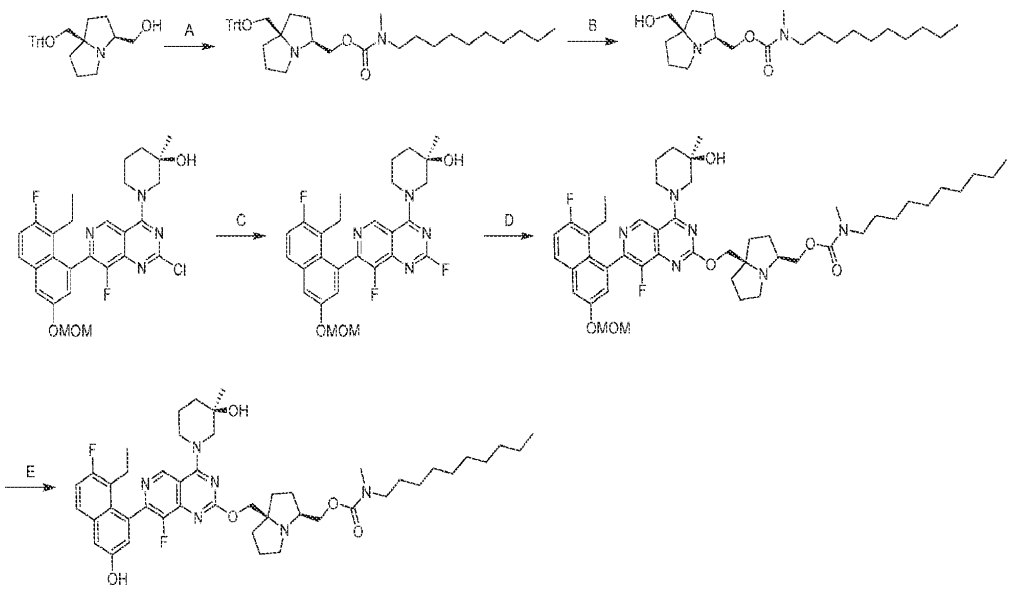
[2916] 단계 C. 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올: DCM(1 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카르복실레이트(40 mg, 1 당량)의 용액에 TFA(0.5 mL, 38 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(23 mg, 미정제물)을 백색 오일로서 수득하였다.

[2917] 단계 D. 2-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30 mg, 1 당량) 및 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올(6.44 mg, 1 당량)의 혼합물에 K_3PO_4(21.5 mg, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(컬럼: Boston Green ODS 150*30 mm*5 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 6분)로 정제하여 표제 화합물(4.25 mg, 13% 수율, 0.39HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.94 (br s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.45-5.26 (m, 1H), 4.48-4.13 (m, 5H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.67-1.81 (m, 15H), 1.48-1.27 (m, 3H), 0.86-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.3.

[2918] 실시예 894

[2919] 

[2920] ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트



[2921]

[2922] 단계 A. ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트: THF(10 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(200 mg, 1.0 당량) 및 TEA(245 mg, 5.0 당량)의 용액에 40℃에서 (4-니트로페닐)카르보노클로리데이트(195 mg, 2.0 당량)를 적가하였다. 40℃에서 3시간 동안 교반한 후, DMF(0.5 mL) 중 N-메틸데칸-1-아민; 하이드로클로라이드(110 mg, 1.1 당량)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 9시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 51% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 611.6.

[2923] 단계 B. ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트 : DCM(5 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트(196 mg, 1 당량)의 용액에 TFA(4.62 g, 126 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(189 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 369.3.

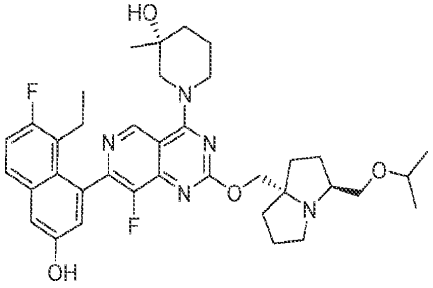
[2924] 단계 C. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2,8-디플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMSO(2 mL) 중 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 KF(220 mg, 3.79 mmol, 20 당량)를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 15 ml/분으로 0 내지 10% 디클로로메탄/메탄올의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(92 mg, 74% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; (ESI, M+1): m/z = 513.1

[2925] 단계 D. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트: THF(1 mL) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2,8-디플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(92.0 mg, 1 당량) 및 ((3S,7aR)-7a-(하이드록시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카바메이트(86.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 t-BuOK(1 M, 420 uL, 3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)를 첨가하여 켄칭하고, DCM(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 플래시 실리카 겔 크로마토그래피((ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 15 ml/분으로 0 내지 10% 디클로로메탄/메탄올의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(69 mg, 43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 861.3.

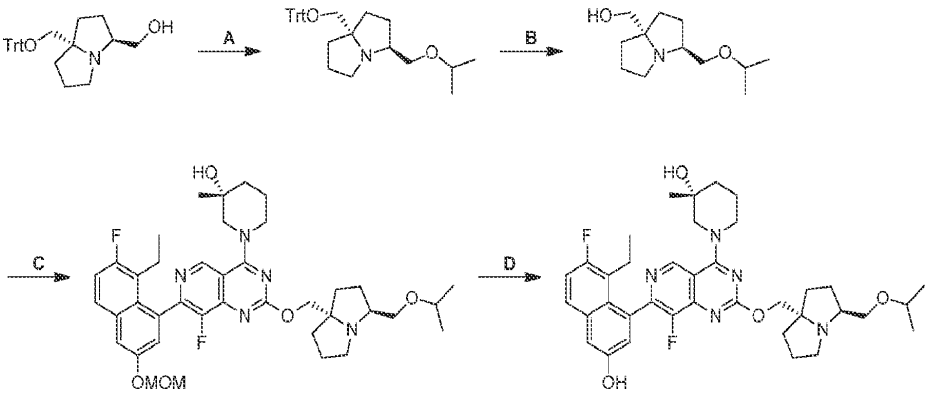
[2926] 단계 E. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-

3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트: 디옥산(1 mL) 중 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메틸 데실(메틸)카르바메이트(69 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 HCl · 디옥산(4 M, 0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: O-Welch C18 150*30 mm* 5 um;이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 25% 내지 65%, 10분)로 정제하여 표제 화합물(4.07 mg, 6.1% 수율, 0.23 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.27-9.17 (m, 1H), 8.56-8.47 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.46-4.25 (m, 3H), 4.24-4.09 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.29-3.08 (m, 4H), 3.06-2.79 (m, 4H), 2.53-2.39 (m, 1H), 2.33-1.74 (m, 13H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.37-1.19 (m, 17H), 1.02-0.68 (m, 6H).LCMS (ESI, M+1): m/z = 817.5.

[2927] 실시예 895

[2928] 

[2929] (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2930] 

[2931] 단계 A. (3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: THF(10 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(500 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 NaH(483 mg, 60% 순도, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-요오도프로판(4.11 g, 20 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, EtOAc(8 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(90.0 mg, 16% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 456.2.

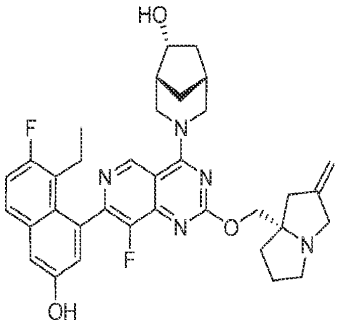
[2932] 단계 B. ((3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: TFA(1.54 g, 123 당량) 중 (3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(50.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 MeOH로 희석하였다. 혼합물에 $NaHCO_3$(200 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물(125 mg, 미정제물)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2933] 단계 C. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(1.0 mL) 중 ((3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(120 mg, 1.5 당량) 및 (R)-1-

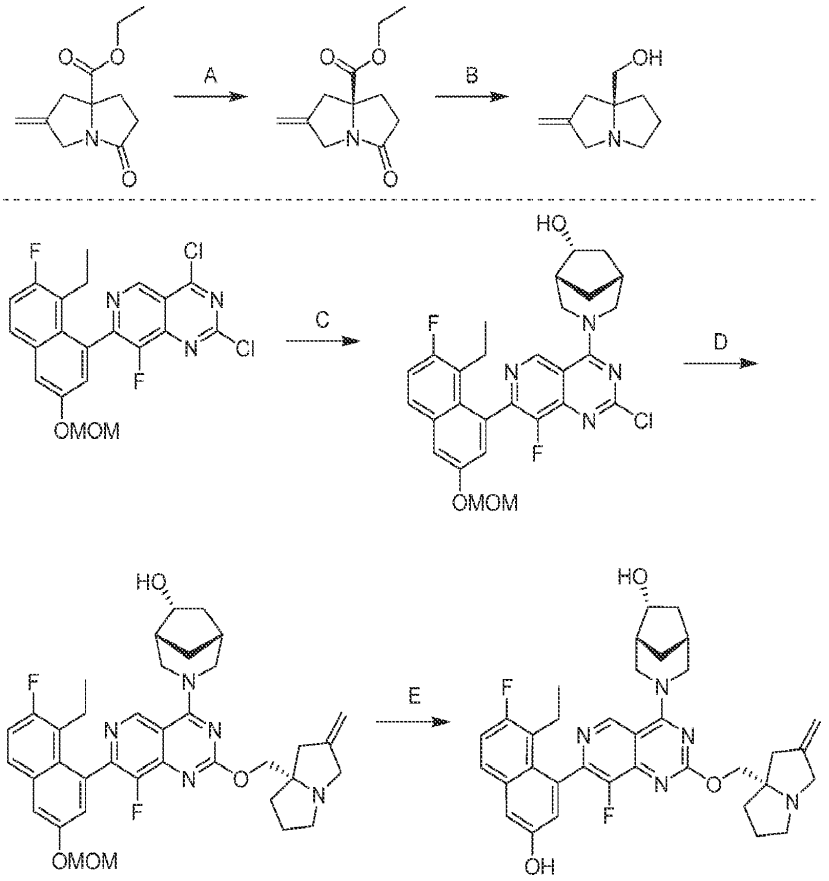
(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(198 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 -40℃에서 t-BuONa(1 M, 750 uL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고, EtOAc(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(32.0 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 706.6.

[2934] 단계 D. (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: HCl · MeOH(2 M, 1.5 mL, 70 당량) 중 (R)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((3S,7aS)-3-(이소프로폭시메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(2 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um;이동상: [물(FA)-ACN];B%: 23% 내지 53%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(3.03 mg, 10% 수율, 0.27 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.67 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.19-2.96 (m, 2H), 2.53-2.37 (m, 1H), 2.31-2.07 (m, 4H), 2.04-1.68 (m, 9H), 1.29 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.17 (dt, *J* = 2.4, 4.0 Hz, 6H), 0.81 (td, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 662.3.

[2935] 실시예 896

[2936] 

[2937] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[2938]

[2939] 단계 A. 에틸 (S)-2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트: 에틸 2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(10 g)를 SFC[컬럼: DAICEL CHIRALPAK IK(250 mm × 50 mm, 10 um);이동상: CO_2-i-PrOH(0.1% NH_3H_2O);B%:0%, 등용매 용출 모드]로 분리하여 표제 화합물(4.4 g, 41% 수율)을 담황색 검으로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 210.1.

[2940] 단계 B. (S)-(2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: THF(34 mL) 중 에틸 (S)-2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(3.40 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DIBAL-H(1 M, 162 mL)를 가하였다. 반응물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(8 mL), 15% NaOH(8 mL) 및 물(24 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc(500 mL)로 희석하였다. $NaSO_4$(60 g)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0.16시간 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(200 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 0/1]로 정제하여 표제 화합물(1.02 g, 41% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.92 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.66 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.36-3.22 (m, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 2H).

[2941] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(13 mL) 중 2,4-디클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1.26 g, 1.0 당량) 및 DIEA(1.09 g, 3.0 당량)의 용액에 -40℃에서 DCM(2 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(356 mg, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 물(40 mL)로 켄칭하고, DCM(2 × 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(1.38 g, 91% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 541.2.

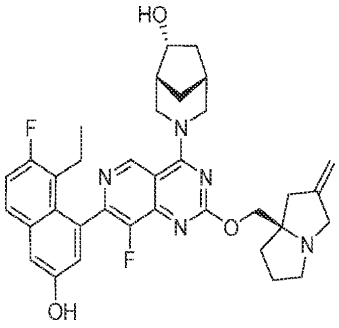
[2942] 단계 D. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로

피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(690 mg, 1.0 당량) 및 (S)-(2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(586 mg, 3.0 당량)의 용액에 DIEA(824 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 물(20 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 um;이동상: 물(FA)-ACN;구배:15분에 걸쳐 22% 내지 52% B]로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.5.

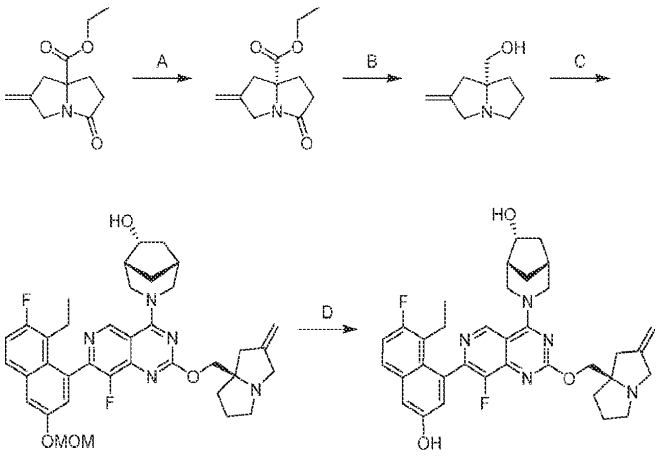
[2943] 단계 E. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올:

MeOH(5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·MeOH(4 M, 5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(3 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: C18 150 × 30 mm;이동상: 물(FA)-ACN;구배:7분에 걸쳐 12% 내지 42% B]로 정제하여 표제 화합물(71.5 mg, 76% 수율, 0.75 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.12-9.73 (m, 1H), 9.42-9.20 (m, 1H), 7.77 (br dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 2H), 7.13-6.98 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.21-2.04 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 1H), 0.80-0.68 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 614.4.

[2944] 실시예 897

[2945] 

[2946] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((R)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[2947] 

[2948] 단계 A. 에틸 (R)-2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트: 에틸 2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(10 g)를 SFC[컬럼: DAICEL CHIRALPAK IK(250 mm × 50 mm, 10 μm); 이동상: CO_2-i-PrOH(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$); B%:0%, 등용매 용출 모드]로 분리하여 표제 화합물(4.40 g, 42%

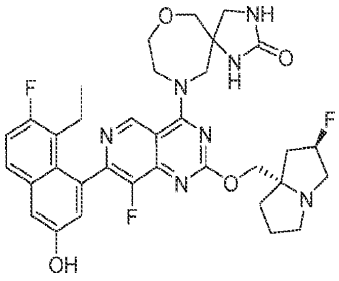
수율)을 담황색 검으로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 210.1.

[2949] 단계 B. (R)-(2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: THF(34 mL) 중 에틸 (R)-2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(3.40 g, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DIBAL-H(1 M, 162 mL)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(8 mL), 15% NaOH(8 mL) 및 물(24 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc(500 mL)로 희석하였다. 무수 $NaSO_4$(60 g)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0.16시간 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(200 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[Al_2O_3, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 0/1]로 정제하여 표제 화합물(790 mg, 32% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.91 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.64 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.33-3.23 (m, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 2H).

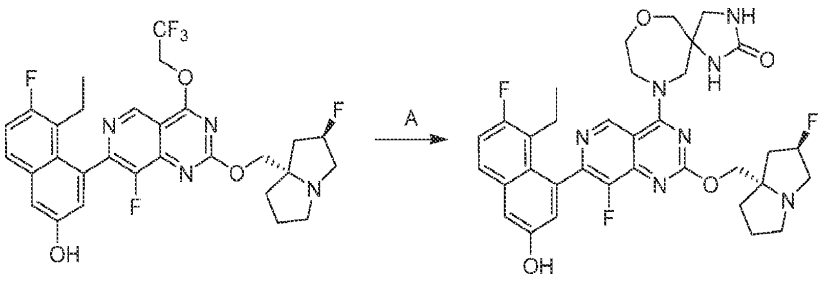
[2950] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((R)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(690 mg, 1.0 당량) 및 (R)-(2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(586 mg, 3.0 당량)의 용액에 DIEA(824 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 물(20 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 μm; 이동상: 물(FA)-ACN; 구배:15분에 걸쳐 22% 내지 52%]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 658.4.

[2951] 단계 D. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((R)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((R)-2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · MeOH(4 M, 5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(3 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: C18 150 × 30 mm;이동상: 물(FA)-ACN;구배:7분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하여 표제 화합물(37.0 mg, 39% 수율, 0.60 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.23-9.72 (m, 1H), 9.36-9.23 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 2.4, 14.4 Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.78-3.68 (m 1H), 3.57 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.36 (br d, *J* = 18.4 Hz, 3H), 2.19-2.02 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.24 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 0.77-0.65 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 614.4.

[2952] 실시예 898

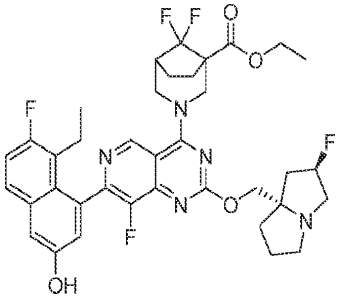
[2953] 

[2954] 10-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-7-옥사-1,3,10-트리아자스피로 [4.6]운데칸-2-온

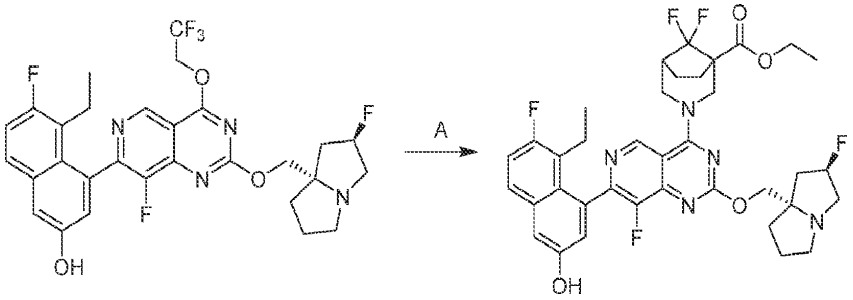
[2955] 

[2956] 단계 A. 10-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-7-옥사-1,3,10-트리아자스피로 [4.6]운데칸-2-온: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(80 mg, 1.0 당량) 및 7-옥사-1,3,10-트리아자스피로[4.6]운데칸-2-온(34.7 mg, 1.5 당량)의 용액에 K_3PO_4(86 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(80 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC [컬럼: Phenomenex luna C18 × 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 10% 내지 40%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(25.9 mg, 28% 수율, HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.34-9.22 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 5.60-5.38 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.01 (ddd, *J* = 5.6, 8.4, 14.0 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 3H), 3.72-3.54 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 664.4.

[2957] 실시예 899

[2958] 

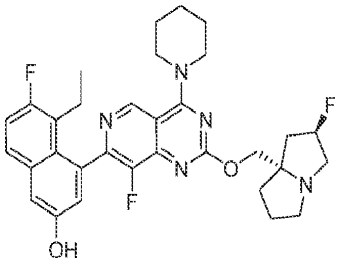
[2959] 에틸 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트

[2960] 

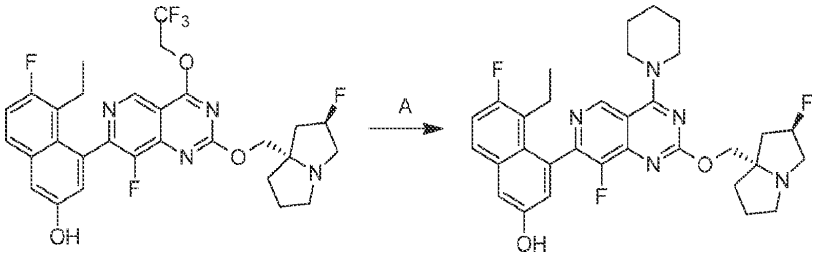
[2961] 단계 A. 에틸 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트: DMF(1.3 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(130mg, 1.0 당량) 및 에틸 8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카복실레이트(168mg, 3.0 당량, HCl)의 혼합물에 N_2 하에 4 Å 분자체(75.0 mg) 및 K_3PO_4(140 mg, 3.0 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물

을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 26% 내지 56%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(14.2 mg, 8.6% 수율, HCOOH)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.12 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.45-5.26 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.70-2.70 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83-0.76 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 712.2.

[2962] 실시예 900

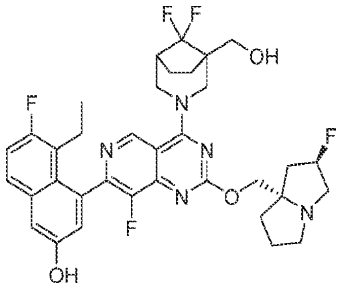
[2963] 

[2964] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

[2965] 

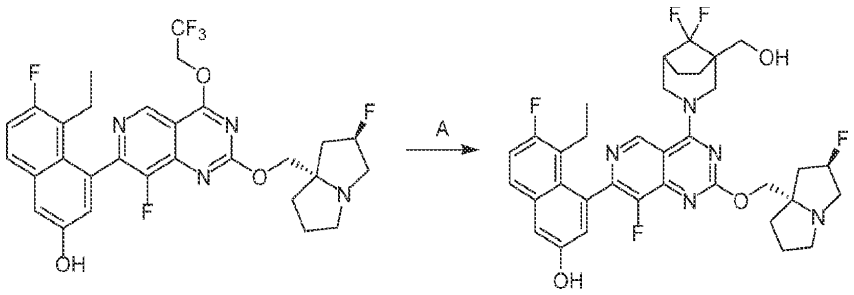
[2966] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(260 mg, 1.0 당량) 및 4 Å 분자체(100 mg)의 혼합물에 피페리딘(299 mg, 8.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건] 및 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 23% 내지 53%]로 정제하여 표제 화합물(62.8 mg, 24% 수율, 0.26 HCOOH)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.03 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.47-5.27 (m, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.06 (br s, 4H), 3.55-3.35 (m, 3H), 3.12 (dt, *J* = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 2.54-2.28 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.85 (br s, 6H), 0.80 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 578.4.

[2967] 실시예 901



[2968]

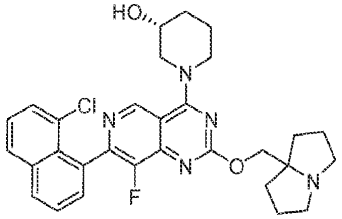
[2969] 4-(4-(8,8-디플루오로-1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올



[2970]

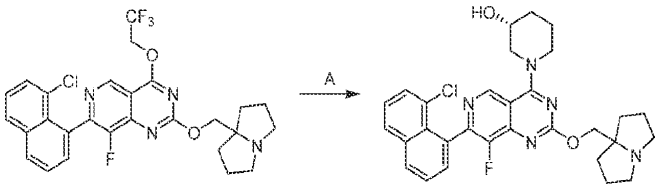
[2971] 단계 A. 4-(4-(8,8-디플루오로-1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DMF(2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(200 mg, 1.0 당량) 및 (8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)메탄올(179 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 4 Å 분자체(50.0 mg) 및 K_3PO_4(215 mg, 3.0 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 25% 내지 45%, 58분]로 정제하여 표제 화합물(57.6 mg, 24.21% 수율, HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.56-5.37 (d, *J* = 52.8 Hz, 1H), 5.01-4.89 (m, 2H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.48 (br s, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H), 0.84-0.76 (m, 3H); F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -72.48, -123.05, -173.72; LCMS (ESI, M+1): m/z = 670.1.

[2972] 실시예 902



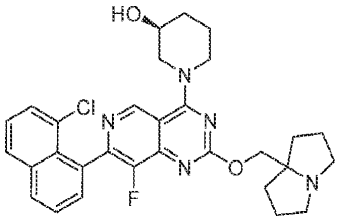
[2973]

[2974] (R)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올

[2975] 

[2976] 단계 A. (R)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올: DMF(1 mL) 중 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(70.0 mg, 1.0 당량), (R)-피페리딘-3-올(38.8 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(30 mg)의 혼합물에 DIEA(49.6 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건] 및 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하여 표제 화합물(12.5 mg, 17% 수율, 0.42HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.25 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 3H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 6H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 548.3.

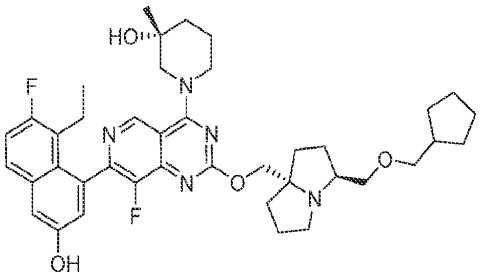
[2977] 실시예 903

[2978] 

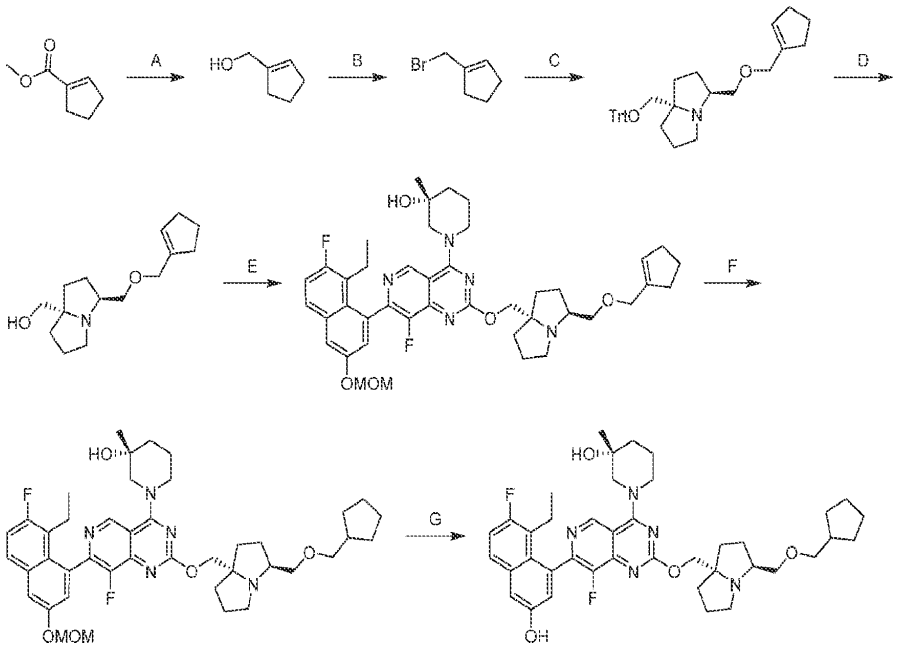
[2979] (S)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올

[2980] 실시예 902에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 백색 고체(FA 염)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20-8.08 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.31-4.18 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 3H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 6H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 548.3.

[2981] 실시예 904

[2982] 

[2983] (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로펜틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[2984] 

[2985] 단계 A. 사이클로펜트-1-엔-1-일메탄올: THF(50 mL) 중 메틸 사이클로펜트-1-엔-1-카르복실레이트(5.0 g, 1.0 당량)의 용액에 DIBAL-H(1 M, 43.6 mL, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 THF(100 mL)로 희석하고, 0℃까지 가온하고, H_2O(1.75 mL), 15% NaOH 수용액(1.75 mL) 및 H_2O(4.36 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 27% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.61 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.72 (br s, 1H).

[2986] 단계 B. 1-(브로모메틸)사이클로펜트-1-엔: DCM(5 mL) 중 사이클로펜트-1-엔-1-일메탄올(500 mg, 1.0 당량)의 용액에 PBr_3(5.52 g, 4.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(5 mL), 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(300 mg, 미정제물)을 녹색 오일로서 수득하였다.

[2987] 단계 C. (3S,7aS)-3-((사이클로펜트-1-엔-1-일메톡시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진: THF(3 mL) 및 DMF(3 mL) 중 ((3S,7aS)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)메탄올(514 mg, 1.0 당량)의 용액에 NaH(99.4 mg, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1-(브로모메틸)사이클로펜텐(300 mg, 1.5 당량)을 첨가하고, 반응물을 0 내지 25℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 41% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 494.4.

[2988] 단계 D. ((3S,7aS)-3-((사이클로펜트-1-엔-1-일메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: DCM(3 mL) 중 (3S,7aS)-3-((사이클로펜트-1-엔-1-일메톡시)메틸)-7a-((트리틸옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤리진(260 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(601 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(3 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(Al_2O_3, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 0:1 내지 디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 41% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.64 (br s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 6H), 1.91 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.83 (br dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 6H), 1.61-1.57 (m, 2H).

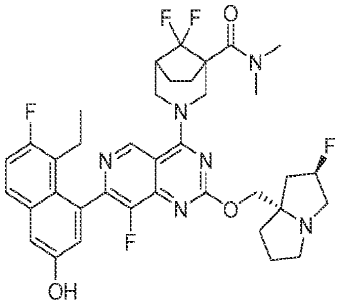
[2989] 단계 E. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로펜트-1-엔-1-일메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-

3-메틸피페리딘-3-올: 톨루엔(1 mL) 중 ((3S,7aS)-3-((사이클로펜트-1-엔-1-일메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(60 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(126 mg, 1.0 당량)의 용액에 t-BuONa(2 M, 477 uL, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 744.5.

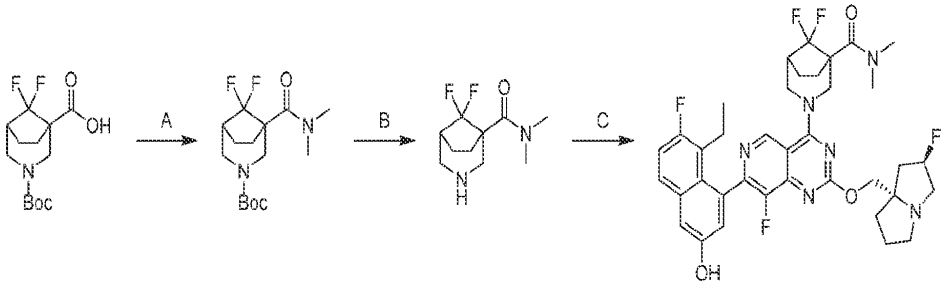
[2990] 단계 F. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로펜틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeOH (1 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로펜트-1-엔-1-일메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(60 mg, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(10 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물(30 mg, 29% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 746.5.

[2991] 단계 G. (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로펜틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 아세토니트릴(0.5 mL) 중 (R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((사이클로펜틸메톡시)메틸)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(30 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1 mL, 99 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(1 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters xbridge 150 × 25 mm × 10um; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 52% 내지 82%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(3.3 mg, 11% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24-9.13 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 3H), 3.72-3.53 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 3.02-2.79 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.01 (br dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 1.86 (br dd, *J* = 6.0, 11.2 Hz, 4H), 1.80-1.66 (m, 5H), 1.63-1.42 (m, 4H), 1.28 (br dd, *J* = 3.6, 9.6 Hz, 6H), 0.88-0.71 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 702.2.

[2992] 실시예 905

[2993] 

[2994] 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8,8-디플루오로-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드



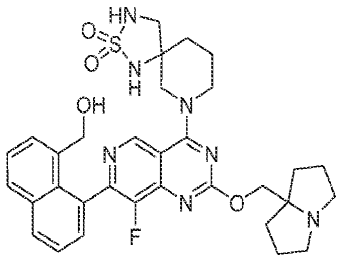
[2995]

[2996] 단계 A. tert-부틸 1-(디메틸카르바모일)-8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMF(1 mL) 중 3-(tert-부톡시카르보닐)-8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산(200 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(266 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 HATU(392 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, Me_2NH(2 M, 1.03 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 64% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 318.9

[2997] 단계 B. 8,8-디플루오로-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: MeOH(2.0 mL) 중 tert-부틸 1-(디메틸카르바모일)-8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(130 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·MeOH(4 M, 2 mL, 19.6 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, MeOH(6 mL)로 희석하고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 10으로 조정하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(100 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 219.2.

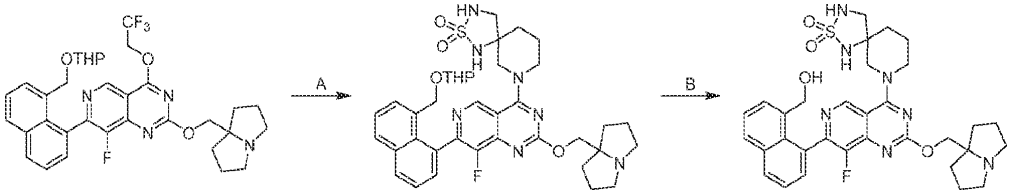
[2998] 단계 C. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8,8-디플루오로-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: DMF(0.5 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트(35.0 mg, 1.0 당량) 및 8,8-디플루오로-N,N-디메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드(38.7 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 K_3PO_4(125 mg, 10 당량) 및 4 Å 분자체(10 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 분취용 HPLC[중성 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 40% 내지 70%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(15.1 mg, 35.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.13-9.05 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 5.42-5.22 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.74 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.18 (br d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.02 (dt, J = 5.6, 9.2 Hz, 3H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 4H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 1H), 0.79 (td, J = 7.6, 20.0 Hz, 3H); F NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = -114.08, -121.10, -124.04, -138.65, -173.55; LCMS (ESI, M+1): m/z = 711.1.

[2999] 실시예 906



[3000]

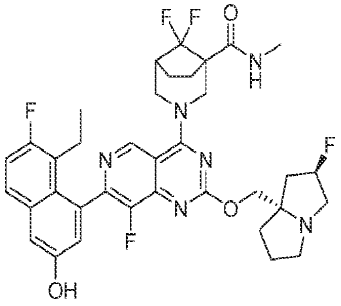
[3001] 7-(8-플루오로-7-(8-(하이드록시메틸)나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

[3002] 

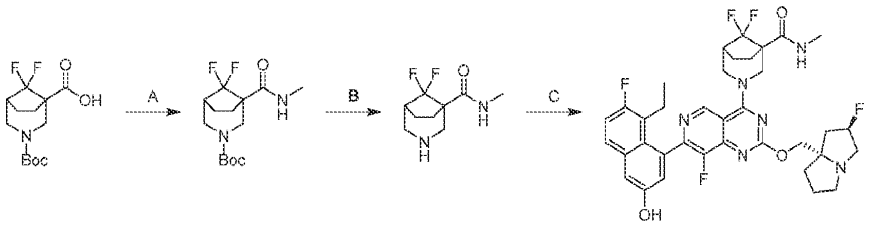
[3003] 단계 A. 7-(8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(0.1 mL) 중 8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)나프탈렌-1-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(180 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 rac-(R)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(65.9 mg, 1.2 당량), 4 Å 분자체(50 mg) 및 DIEA(371 mg, 500 uL, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.10 - 9.00 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.75 - 7.39 (m, 4H), 4.55 - 4.22 (m, 5H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 1H), 3.87 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 3.34 - 3.12 (m, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 5H), 1.82 - 1.59 (m, 5H), 1.55 - 1.31 (m, 5H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 718.3.

[3004] 단계 B. 7-(8-플루오로-7-(8-(하이드록시메틸)나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: 7-(8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(60 mg, 1.0 당량) 및 TFA(0.3 mL)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 첨가하고, 아세토니트릴(1.0 ml)로 희석하고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: UniSil 3-100 C18 UItra 150 × 25 mm × 3 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 17% 내지 37%]에 이어서 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge BEH C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 25% 내지 55%]로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 18.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.09 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3. 45 - 3.39 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 3. 17 - 3.08 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 4H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.82 - 1.71 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 634.3.

[3005] 실시예 907

[3006] 

[3007] (1S,5R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8,8-디플루오로-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드

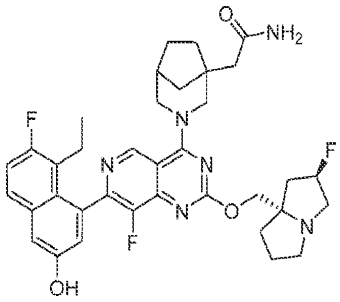
[3008] 

[3009] 단계 A. tert-부틸 8,8-디플루오로-1-(메틸카르바모일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMF(2.0 mL) 중 3-(tert-부톡시카르보닐)-8,8-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실산(200 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(266 mg, 3.0 당량)의 용액에 0 내지 5℃에서 HATU(392 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 메탄아민(2.0 M, 1.0 mL, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0 내지 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(6.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 3.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 41% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M - 55): m/z = 249.0.

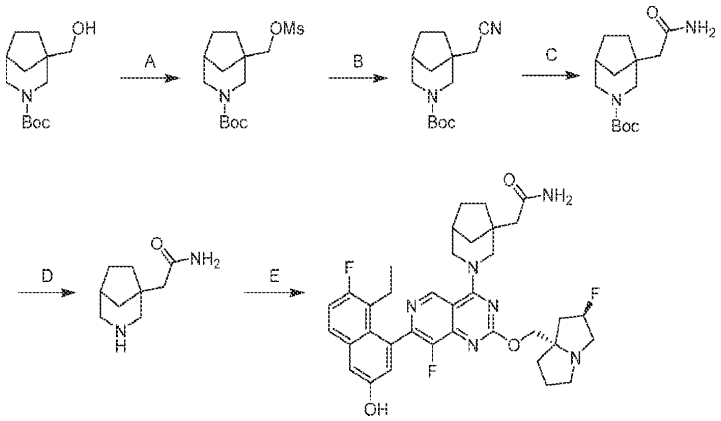
[3010] 단계 B. 8,8-디플루오로-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: MeOH(1.0 mL) 중 tert-부틸 8,8-디플루오로-1-(메틸카르바모일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0 내지 5℃에서 HCl·MeOH(4.0 M, 1.0 mL, 12 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 5℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, MeOH(1.0 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 9로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(80 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3011] 단계 C. 3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8,8-디플루오로-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드: DMF(1.0 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40.0 mg, 1.0 당량) 및 8,8-디플루오로-N-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-카르복사미드(27.6 mg, 2.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(71.7 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; 이동상: 물(FA)-ACN; B%: 16% 내지 46%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(11.0 mg, 21% 수율, HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.13 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.53-5.32 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 1H), 4.75 (dt, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 2H), 3.21 (dt, *J* = 5.6, 10 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.20-2.09 (m, 3H), 2.03 (br d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 3H); F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = -112.440, -121.071, -128.148, -138.836, -173.900; LCMS (ESI, M +1): m/z = 697.4.

[3012] 실시예 908

[3013] 

[3014] 2-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트아미드

[3015] 

[3016] 단계 A. tert-부틸 1-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: THF(5.0 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량) 및 TEA(3.77 g, 30 당량)의 용액에 메틸설포닐 메탄설포네이트(2.17 g, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(397 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3017] 단계 B. tert-부틸 1-(시아노메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMSO(6.0 mL) 중 tert-부틸 1-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(397 mg, 1.0 당량)의 용액에 KI(309 mg, 1.5 당량) 및 KCN(425 mg, 5.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 물(24 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 5/1)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 38% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.99-3.67 (m, 2H), 2.90-2.64 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

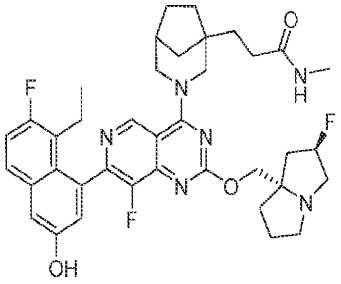
[3018] 단계 C. tert-부틸 1-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMSO(1.3 mL) 중 tert-부틸 1-(시아노메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(50.0 mg, 1.0 당량) 및 K_2CO_3(55.2 mg, 2.0 당량)의 용액에 H_2O_2(212 mg, 9.4 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수(6.0 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 4.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na_2SO_3 용액(2 mL), 염수(2 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(50.0 mg, 미정제물)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3019] 단계 D. 2-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트아미드: MeOH(0.50 mL) 중 tert-부틸 1-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4.0 M, 0.50 mL, 11 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 5℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, MeOH(2.0 mL)로 희석하고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7 내지 8로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(60 mg, 미정제물)을 담황색 고체로서 수득하였다.

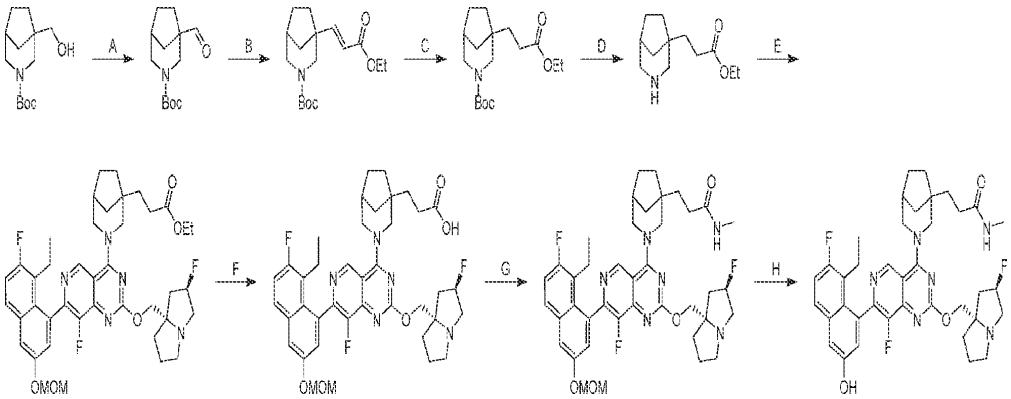
[3020] 단계 E. 2-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트아미드: DMF(0.30 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30.0 mg, 1.0 당량) 및 2-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트아미드(17.7 mg, 2.0 당량)의 용액에 4 Å 분자체(20.0 mg) 및 K_3PO_4(33.5 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 분취용 HPLC[컬럼: Waters xbridge 150 × 25 mm 10 um; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 37% 내지 67%, 10분]로 정제하여 표제 화합물(5.92 mg, 7.3% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.08 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H),

7.12-7.03 (m, 1H), 5.41-5.24 (m, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.39-4.22 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.25 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.88 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 1H), 0.86-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 661.2.

[3021] 실시예 909

[3022] 

[3023] 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸프로판아미드

[3024] 

[3025] 단계 A. tert-부틸 1-포르밀-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DCM(40 mL) 중 tert-부틸 1-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(2.0 g, 1.0 당량)의 용액에 DMP(5.27 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(2 mL)으로 켄칭하고, DCM(3 × 2 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 50/1, 3/1)로 정제하여 표제 화합물(2 g, 미정제물)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3026] 단계 B. tert-부틸 (E)-1-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: THF(20 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(2.25 g, 1.2 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(501 mg, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. tert-부틸 1-포르밀-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(2.0 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(2.23 g, 86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3027] 단계 C. tert-부틸 1-(3-에톡시-3-옥소프로필)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: MeOH(20 mL) 중 tert-부틸 (E)-1-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(2.23 g, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(500 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H_2(15 Psi) 하에 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.60 g, 71% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.94 - 3.58 (m, 2H), 2.88 - 2.51 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.14

(m, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 5H), 1.52 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.26 (br t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3028] 단계 D. 에틸 3-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로파노에이트: 아세토니트릴(1 mL) 중 tert-부틸 1-(3-에톡시-3-옥소프로필)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(200 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 2.0 mL, 12 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물(150 mg, 미정제물, HCl)을 무색 오일로서 수득하였다.

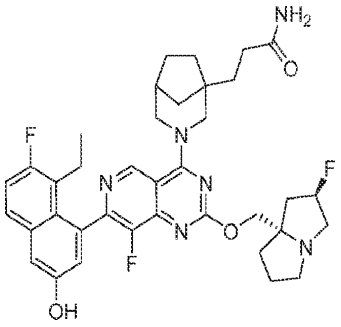
[3029] 단계 E. 에틸 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로파노에이트: DMF(0.5 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(150 mg, 1.0 당량), DIEA(152 mg, 5.0 당량) 및 에틸 3-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로파노에이트(146 mg, 2.5 당량, HCl)의 용액에 4 Å 분자체(50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 748.4.

[3030] 단계 F. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판산: MeOH(1 mL) 중 에틸 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로파노에이트(110 mg, 1.0 당량)의 용액에 LiOH(2 M, 294 uL, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(0.5 mL)로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 × 1 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(110 mg, 미정제물)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3031] 단계 G. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸프로판아미드: DMF(1 mL) 중 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판산(80 mg, 1.0 당량) 및 메탄아민 하이드로클로라이드(15 mg, 2.0 당량)의 혼합물에 HATU(63.4 mg, 1.5 당량) 및 DIEA(71.8 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 733.5.

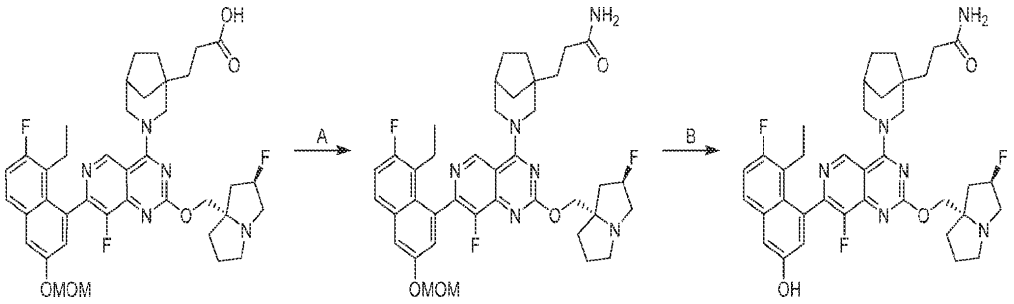
[3032] 단계 H. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸프로판아미드: MeCN(0.2 mL) 중 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸프로판아마이드(35 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 0.4 mL, 33 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 아세토니트릴(1.0 ml)로 희석하고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(수산화암모니아 v/v), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 37% 내지 67%]로 정제하여 표제 화합물(7.21 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.37 - 4.19 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.72 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 5H), 1.70 - 1.43 (m, 4H), 0.85 - 0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.5.

[3033] 실시예 910



[3034]

[3035] 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판아미드

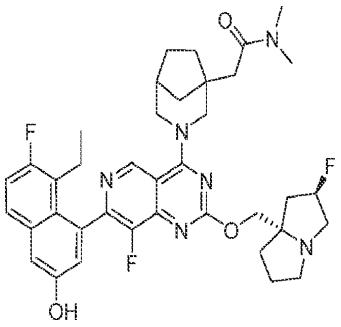


[3036]

[3037] 단계 A. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판아미드: DMF(0.5 mL) 중 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판산(50 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 NH_4Cl(7.43 mg, 2.0 당량), HATU(39.6 mg, 1.5 당량) 및 DIEA(44.9 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 719.4.

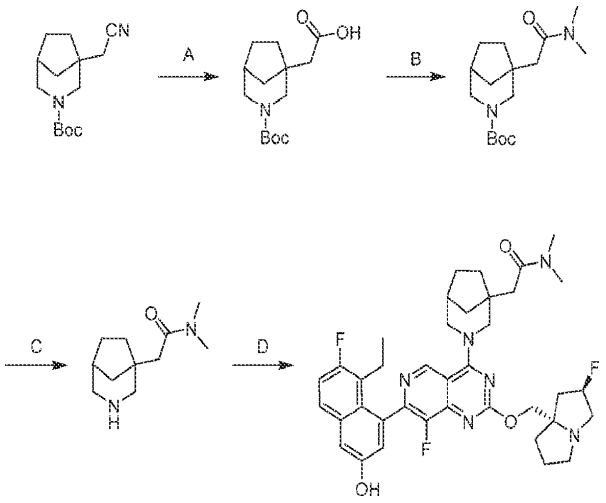
[3038] 단계 B. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판아미드: 아세토니트릴(0.2 mL) 중 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판아마이드(15 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4.0 M, 306 uL, 59 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeCN(1 ml)으로 희석하고, 고체 $NaHCO_3$으로 중화시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 38% 내지 68%]로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 하에 농축하여 아세토니트릴을 제거하였다. 수성 층을 동결건조시켜 표제 화합물(3.21 mg, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 5H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 0.87 - 0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 675.5.

[3039] 실시예 911



[3040]

[3041] 2-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[3042]

[3043] 단계 A. 2-(3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트산: EtOH(1.5 mL) 중 tert-부틸 1-(시아노메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(350 mg, 1.0 당량), NaOH(10 M, 1.50 mL, 10.7 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl(2 M)로 pH = 5로 조정하고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(300 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, M-1): m/z = 268.0

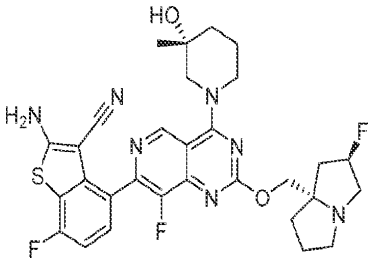
[3044] 단계 B. tert-부틸 1-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMF(1.0 mL) 중 2-(3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트산(40 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(86.4 mg, 4.50 당량)의 용액에 HATU(169 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. N-메틸메탄아민(2 M, 446 uL, 6.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하고, 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 62% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 3.92 - 3.71 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.20 (br d, *J*=18.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 6H), 1.46 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 297.1.

[3045] 단계 C. 2-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드: MeOH(0.2 mL) 중 tert-부틸 1-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(35 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · MeOH(4.0 M, 13 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물(27.0 mg, 미정제물, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 196.7.

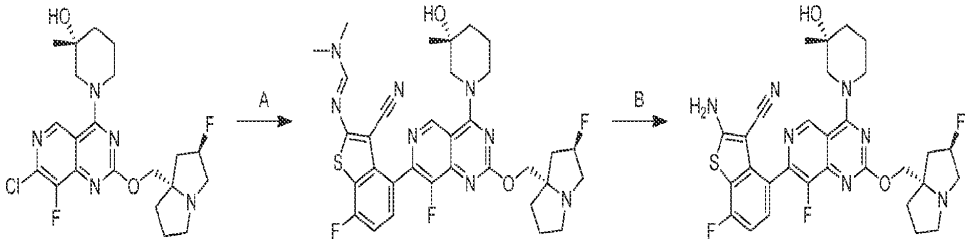
[3046] 단계 D. 2-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하

이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(30 mg, 1.0 당량) 및 2-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드(23.6 mg, 2.0 당량, HCl)의 용액에 DIEA(32.7 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. K_3PO_4(21.5 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 um; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 48% 내지 78%]로 정제하여 표제 화합물(9.18 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 2H), 4.41 - 4.18 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 0.86 - 0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 689.4.

[3047] 실시예 912

[3048] 

[3049] 아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴

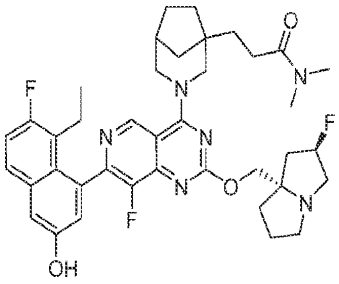
[3050] 

[3051] 단계 A. (E)-N'-(3-시아노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드: DMAc(4 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(160 mg, 1.0 당량) 및 (E)-N'-(3-시아노-7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드(150 mg, 1.2 당량)의 용액에 K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 660 μL, 3.0 당량) 및 Brettphos Pd G4(30.4 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[물(FA, 0.1%)/아세토니트릴 = 3/2]로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 18% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 665.2.

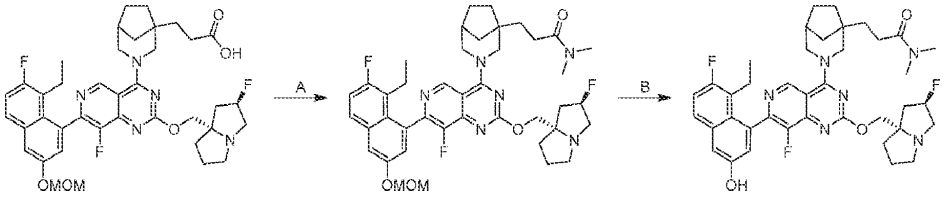
[3052] 단계 B 2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴: DMAc(1 mL) 중 (E)-N'-(3-시아노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-

2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드(40 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(6 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters xbridge 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 10분에 걸쳐 37% 내지 67%]로 정제하여 표제 화합물(5.63 mg, 35% 수율)을 녹색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38-5.23 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 4H), 2.01-1.74 (m, 6H), 1.27 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 610.2.

[3053] 실시예 913

[3054] 

[3055] 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드

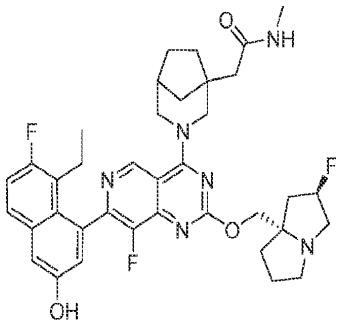
[3056] 

[3057] 단계 A. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드: DMF(0.5 mL) 중 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)프로판산(60 mg, 1.0 당량) 및 N-메틸메탄아민(2.0 M, 2.0 당량)의 용액에 HATU(47.5 mg, 1.5 당량) 및 DIEA(32.3 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(27 mg, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =747.8.

[3058] 단계 B. 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드: MeCN(0.2 mL) 중 3-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N,N-디메틸프로판아마이드(22 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4.0 M, 68 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(0.5 mL)으로 염기성화하고, 에틸 아세테이트(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 45% 내지 75%]로 정제하여 표제 화합물(2.52 mg, 12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.11 - 9.03 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.66 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.55 - 2.43 (m, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.92

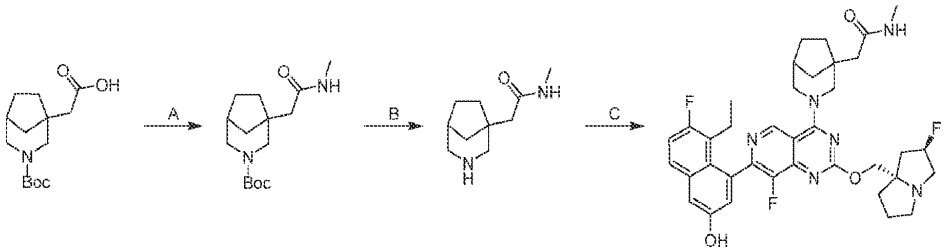
- 1.76 (m, 5H), 1.71 - 1.50 (m, 4H), 0.86 - 0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =703.4.

[3059] 실시예 914



[3060]

[3061] 2-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸아세트아미드



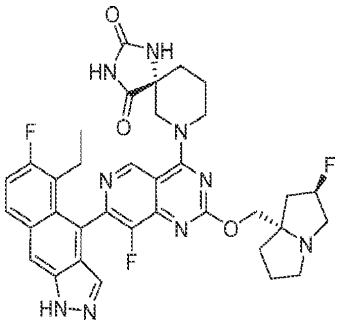
[3062]

[3063] 단계 A. tert-부틸 1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트: DMF(1.0 mL) 중 2-(3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)아세트산(150 mg, 1.0 당량) 및 메탄아민;하이드로클로라이드(75.2 mg, 2.0 당량)의 용액에 DIEA(360 mg, 5.0 당량) 및 HATU(318 mg, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피 [물(0.1% FA)/아세토니트릴]로 정제하여 표제 화합물(97 mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, M+1): m/z = 283.3.

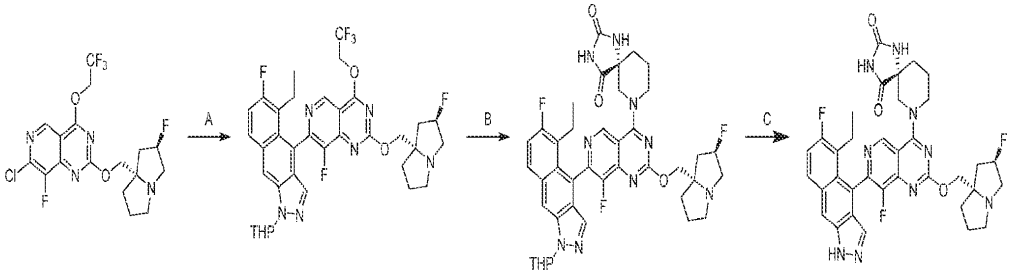
[3064] 단계 B. 2-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸아세트아미드: MeOH(0.5 mL) 중 tert-부틸 1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트(80 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH(4.0 M, 14 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하여 표제 화합물(61 mg, 미정제물, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =182.7.

[3065] 단계 C. 2-(3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸아세트아미드: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(80 mg, 1.0 당량) 및 2-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-1-일)-N-메틸아세트아미드(51 mg, 1.7 당량, HCl)의 용액에 4 Å 분자체(40 mg, 1.0 당량) 및 K_3PO_4(143 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 38% 내지 68%]로 정제하여 표제 화합물(9.45 mg, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.07 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 4.95 (m, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 0.89 - 0.71 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =675.5.

[3066] 실시예 915

[3067] 

[3068] (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[3069] 

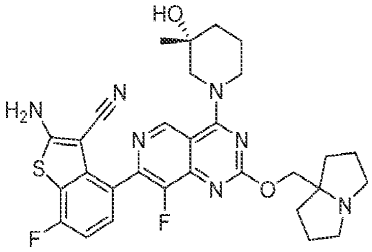
[3070] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸: 톨루엔(7 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(300 mg, 1.0 당량), 5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(348 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(물 중 1.5 M, 3.0 당량)의 용액에 Aphos Pd G3(45.2 mg, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 29% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 701.2.

[3071] 단계 B. (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸(150 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(72.0 mg, 2 당량)의 용액에 DIEA(55.3 mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 61% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 770.3.

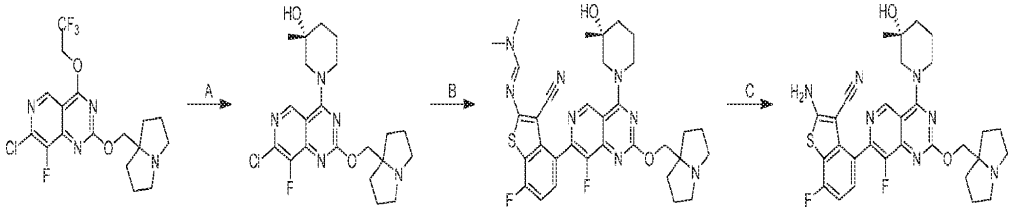
[3072] 단계 C. (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DCM(2 mL) 중 (5R)-7-(7-(5-에틸-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[f]인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(90.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(4 ml)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 11% 내지 41%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(17.9 mg, 21%

수율, 0.45 HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.53-5.32 (m, 1H), 4.73-4.49 (m, 3H), 4.48-4.40 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.66-3.45 (m, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.73-2.53 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.19-1.93 (m, 6H), 0.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z =686.2.

[3073] 실시예 916

[3074] 

[3075] (R)-2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카보니트릴

[3076] 

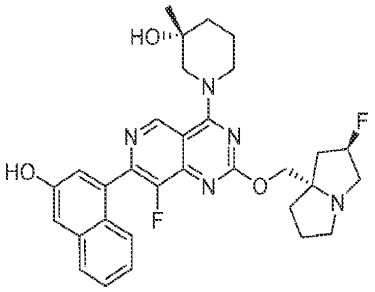
[3077] 단계 A. (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(3 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(350 mg, 1.0 당량) 및 DIEA(215 mg, 2.0 당량)의 용액에 40℃에서 (3R)-3-메틸피페리딘-3-올(144 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 48% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 436.2.

[3078] 단계 B. (R,E)-N'-(3-시아노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드: DMAc(4 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(160 mg, 1.0 당량) 및 (E)-N'-(3-시아노-7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드(160 mg, 1.2 당량)의 용액에 K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 3.0 당량) 및 Brettphos Pd G4(33.8 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 80℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 55% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 647.3.

[3079] 단계 C. (R)-2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카보니트릴: DMAc(2 mL) 중 (R,E)-N'-(3-시아노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드(150 mg, 1.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(H_2O 중 1.5 M, 1.50 mL)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(6 mL)로 희석하고, EtOAc(4 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 11% 내지 41%]로 정제하여 표제 화합물(50.1 mg, 35% 수율, 0.88

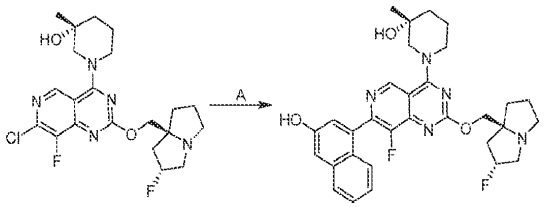
HCOOH)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.27 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.60 (s, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.25-2.01 (m, 7H), 1.92-1.71 (m, 3H), 1.29 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 592.2.

[3080] 실시예 917



[3081]

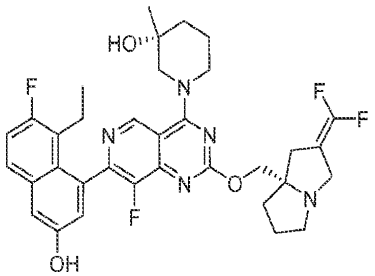
[3082] (R)-1-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올



[3083]

[3084] 단계 A. (R)-1-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 메톡시사이클로펜탄(10 mL) 중 (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(700 mg, 1.0 당량), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(500 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(1.5 M, 3.08 mL, 3.0 당량)의 현탁액에 Ad_2nBuP Pd G3(196 mg, 0.20 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(4 × 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 × 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 μm; 이동상: A:물(NH_4HCO_3), B: ACN, 10분에 걸쳐 25% 내지 55%] 및 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 μm, A: 물(FA), B: ACN, 15분에 걸쳐 12% 내지 42%]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, *J* = 12.0 Hz, 1H),7.45 (m,1H),7.30-7.23 (m, 3H), 5.36-5.22 (d, 1H), 4.39-4.35 (d, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.62-2.75 (m, 6H), 2.07 (m, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 6H), 1.18 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 562.4.

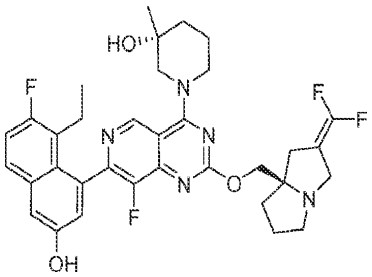
[3085] 실시예 918



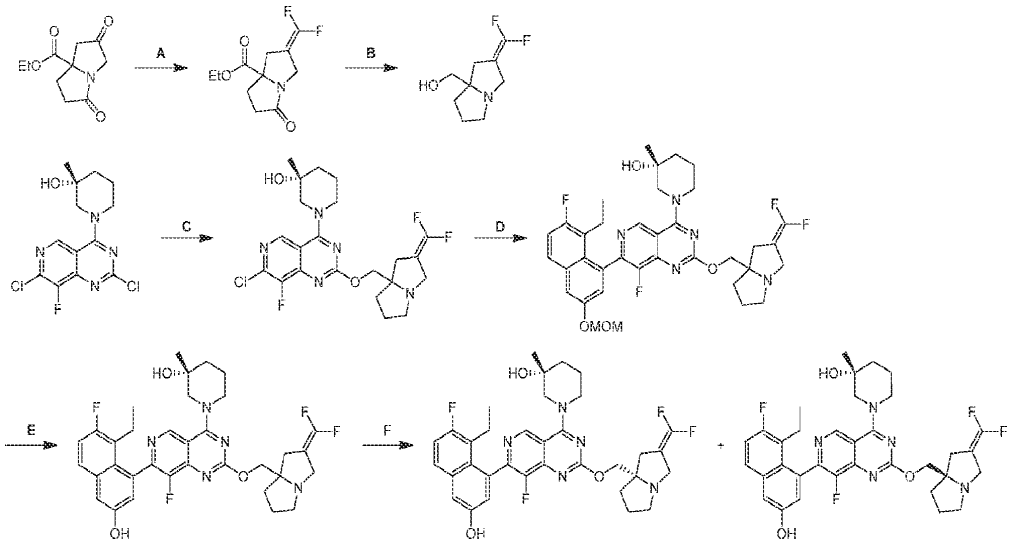
[3086]

[3087] (R)-1-(2-(((S)-2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3088] 실시예 919

[3089] 

[3090] (R)-1-(2-(((R)-2-(디플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3091] 

[3092] 단계 A: 에틸 2-(디플루오로메틸렌)-5-옥소헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-카르복실레이트: DMF(60 mL) 중 에틸 2,5-디옥소헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-카르복실레이트 및 2-((디플루오로메틸)설포닐)피리딘(7.13 g, 1.3 당량)의 혼합물에 N_2 하에 -40℃에서 DMF(10 mL) 중 t-BuOK(5.74 g, 1.8 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 2시간 동안, 그리고 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl(50 mL) 및 3 M HCl(60 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피 및 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.30 g, 44% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.35-4.31 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.71-2.08 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 3H).

[3093] 단계 B: (2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올: THF(10 mL) 중 에틸 2-(디플루오로메틸렌)-5-옥소헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-카르복실레이트(1.00 g, 1.0 당량)의 용액에 -70℃에서 DIBAL-H(1 M, 10.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$로 켄칭하고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 39% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 3H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 1H).

[3094] 단계 C. (3R)-1-(7-클로로-2-((2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: THF(4 mL) 중 (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.00 당량) 및 (2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메탄올(114 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 -10℃에서

NaHMDS(1 M, 1.25 당량)를 적가하였다. 반응물을 -10℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 484.3.

[3095] 단계 D. (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 (3R)-1-(7-클로로-2-((2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(130 mg, 1.0 당량), 2-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(116 mg, 1.2 당량) 및 K_3PO_4(171 mg, 3.0 당량)의 혼합물에 Pd(dtbpf)Cl_2(17.5 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(3 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 682.6.

[3096] 단계 E. (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeCN(1 mL) 중 화합물 (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(110 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 HCl · 디옥산(4 M, 12.4 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um;이동상: [물(HCl)-ACN];구배:8분에 걸쳐 22% 내지 52% B]로 정제하여 표제 화합물(45.6 mg, 44% 수율, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.63 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.17 - 4.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m,1H), 3.51-3.50 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.51-2.19 (m, 8H), 1.92-1.90 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 3H).; LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.3.

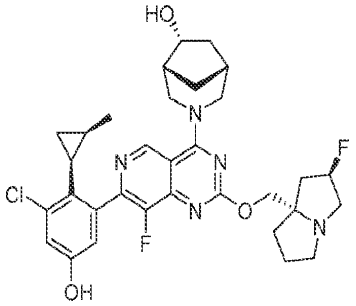
[3097] 단계 F. (R)-1-(2-(((S)-2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올 및 (R)-1-(2-(((R)-2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: (3R)-1-(2-((2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(40 mg)을 SFC[컬럼:Chiralpak IG-3 50*4.6 mm I.D.,3 um 이동상:상 A의 경우 CO_2 그리고 상 B의 경우 EtOH(0.05%DEA);구배: 용출: CO_2 중 30% EtOH(0.05%DEA), 유속:3 mL/분;검출기:PDA; 컬럼 온도:35C;배압:100 Bar]로 분리하여 2개의 피크를 제공하였다.

[3098] 피크 1 실시예 918:(R)-1-(2-(((S)-2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(피크 1)(12.0 mg, 30% 수율) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.11 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m,1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 3H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.77-175 (m, 2H); 1.72-1.66 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 3H), 0.74-0.69 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.4; SFC: RT = 1.338

[3099] 피크 2 실시예 919: (R)-1-(2-(((R)-2-(디플루오로메틸렌)헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(8.20 mg, 20% 수율); ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.24 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H),

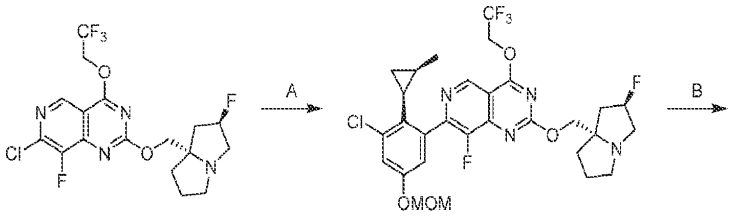
7.27 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.69-3.62 (m,1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.33 (d, J = 8.00 Hz, 3H); 0.86-0.80 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.4; SFC: RT = 1.815

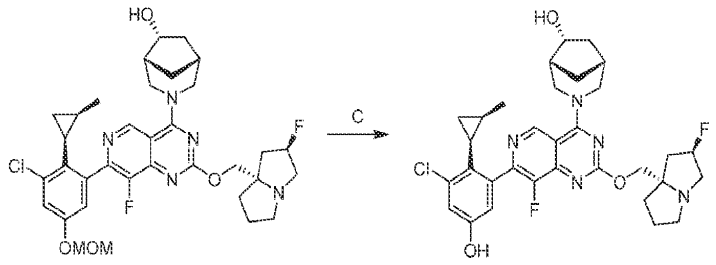
[3100] 실시예 920



[3101]

[3102] (1R,5R,6R)-3-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올





[3103]

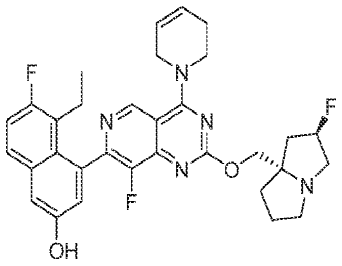
[3104] 단계 A. 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(5 mL) 및 물(1.3 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(450 mg, 1.0 당량) 및 2-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(362 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 CataCXium A Pd G3(149 mg, 0.2 당량) 및 Cs_2CO_3(1.00 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 0/1]로 정제하여 표제 화합물(320 mg, 40% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 629.2.

[3105] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(6 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(320 mg, 1.0 당량)의 용액에 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(104 mg, 2.0 당량), DIEA(105 mg, 2.0 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(80 m

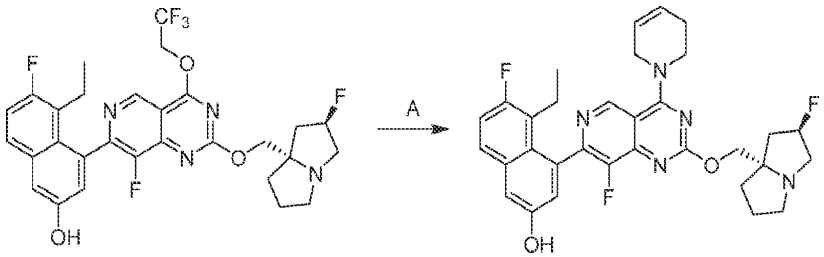
L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 에틸 아세테이트/에탄올 = 1/0 내지 1/1]로 정제하여 표제 화합물(277 mg, 77% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 656.4.

[3106] 단계 C. (1R,5R,6R)-3-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: 아세토니트릴(2 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(220 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · 디옥산(4 M, 2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배:9분에 걸쳐 40% 내지 70% B]로 정제하여 표제 화합물(73.8 mg, 48% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (s, 1H), 9.35-9.25 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 5.42-5.15 (m, 1H), 4.91-4.47 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.83-3.58 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.15-2.97 (m, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.16-1.98 (m, 5H), 1.90-1.63 (m, 6H), 1.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.14-0.92 (m, 1H), 0.55 (s, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 612.3.

[3107] 실시예 921

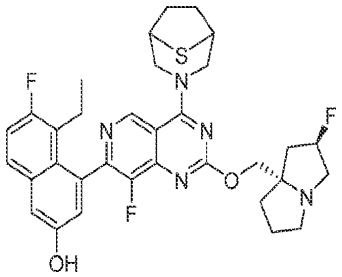
[3108] 

[3109] 4-(4-(3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올

[3110] 

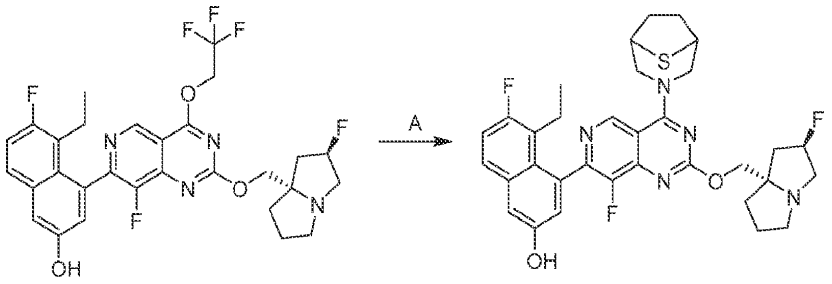
[3111] 단계 A. 4-(4-(3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량) 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(60.6 mg, 2.3 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(109 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(10.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA); B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 17% 내지 47%]로 정제하여 표제 화합물(21.8 mg, 21% 수율, HCOOH)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 설폭시드-d_6) δ = 9.11 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.03-5.78 (m, 2H), 5.39-5.16 (m, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.13-2.99 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 3H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 576.2.

[3112] 실시예 922



[3113]

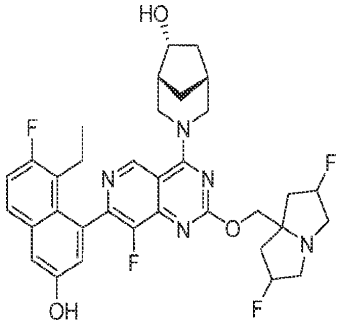
[3114] 4-(4-(8-티아-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올



[3115]

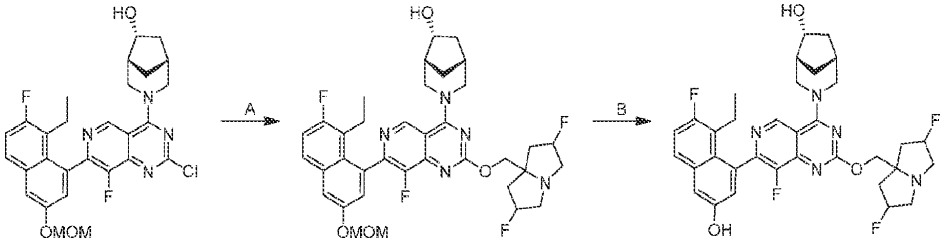
[3116] 단계 A. 4-(4-(8-티아-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올: DMF(2 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(100 mg, 1.0 당량) 및 8-티아-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(31.7 mg, 1.5 당량)의 용액에 K_4PO_3(120 mg, 3.4 당량)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm;A: 물(FA); B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 17% 내지 47%]로 정제하여 표제 화합물(38.4 mg, 35% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.20 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.51 - 5.25 (m, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 3H), 3.57 - 3.37 (m, 4H), 3.19 - 3.03 (m, 3H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.06 (m, 9H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 0.91 - 0.71 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 622.3.

[3117] 실시예 923



[3118]

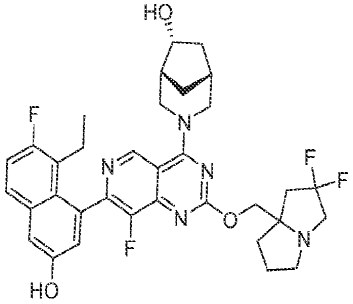
[3119] (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3120] 

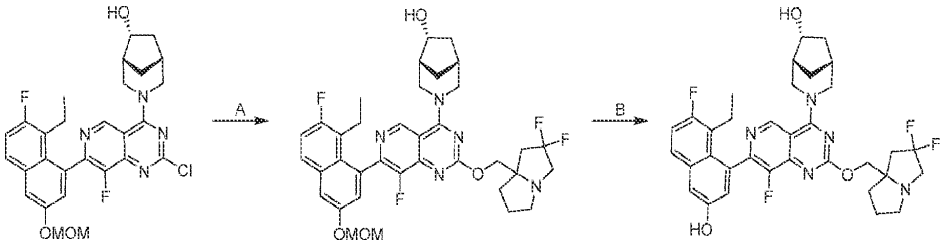
[3121] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(1 mL) 및 DMF(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(200 mg, 1.0 당량) 및 (2,6-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(98.3 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(361 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(41.5 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, DCM(3 × 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 40% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 682.2.

[3122] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)에 붓고, DCM(3 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 20% 내지 40%]로 정제하여 표제 화합물(22.1 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.21-9.07 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.4, 15.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 3H), 3.80-3.61 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.20-1.94 (m, 4H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.75-1.68 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H), 0.77-0.65 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.2.

[3123] 실시예 924

[3124] 

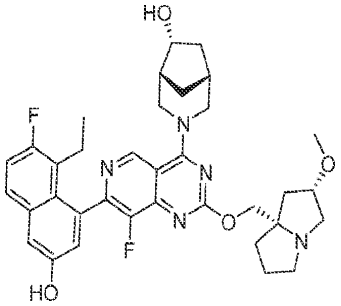
[3125] (1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3126] 

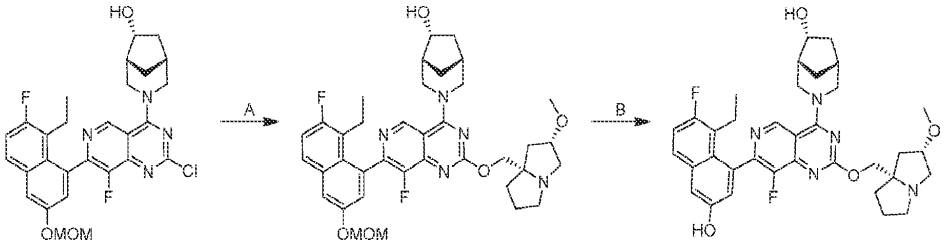
[3127] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(370 mg, 1.0 당량) 및 (2,2-디플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(182 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(223 mg, 1.0 당량) 및 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(76.7 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 4시간 동안, 그리고 40℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(5 × 8 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(253 mg, 53% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 682.3.

[3128] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-디플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(100 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(727 mg, 49.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)에 떨어뜨리고, DCM(4 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 8분에 걸쳐 30% 내지 60%]로 정제하여 표제 화합물(26.9 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.29-9.16 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 3H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.33 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.29-2.09 (m, 4H), 2.05-78 (m, 5H), 1.44-1.42 (m, 1H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 638.6.

[3129] 실시예 925

[3130] 

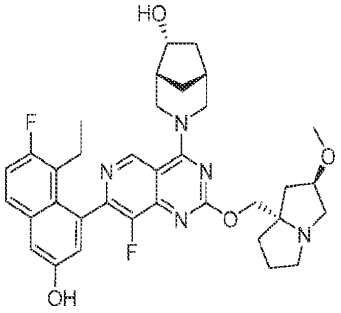
[3131] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3132] 

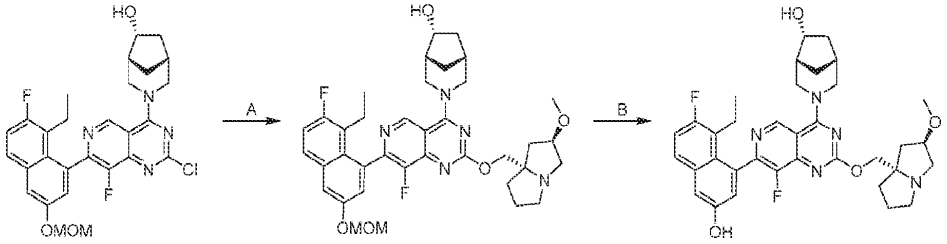
[3133] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(300 mg, 1.0 당량) 및 ((2S,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(142 mg, 1.5 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(542 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(62.2 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.3.

[3134] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(1 mL, 182 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(25.3 mg, 53% 수율, 0.13 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31-9.22 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 1H), 4.82-4.62 (m, 3H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.21 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.64 (br dd, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 4H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 5H), 2.08 (br dd, *J* = 3.2, 12.8 Hz, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H), 0.86-0.74 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 632.3

[3135] 실시예 926

[3136] 

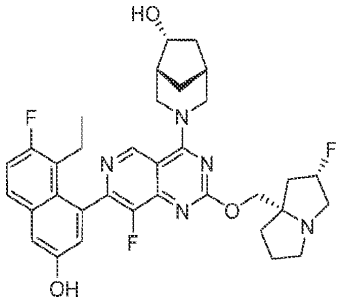
[3137] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3138] 

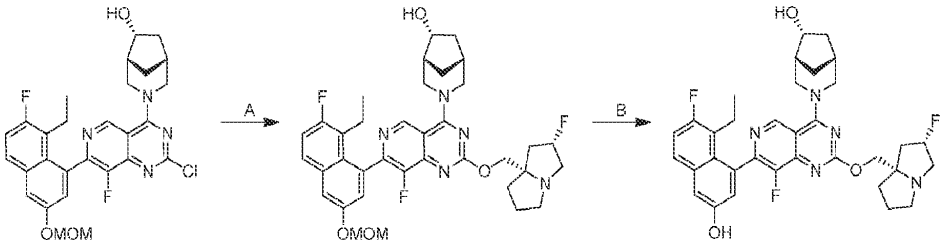
[3139] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(1 mL) 및 DMF(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(207 mg, 1.0 당량) 및 ((2R,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(98.3 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(374 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(42.9 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.4.

[3140] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-메톡시테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·MeOH(4 M, 0.5 mL, 27 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, DCM(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, [컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 16% 내지 46%]로 정제하여 표제 화합물(20.9 mg, 43% 수율, 0.3HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.33-9.15 (m, 1H), 7.68 (br dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 4.48-4.27 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.94-3.72 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.53-2.31 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 5H), 1.94 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 0.79-0.79 (m, 1H), 0.80 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 632.3.

[3141] 실시예 927

[3142] 

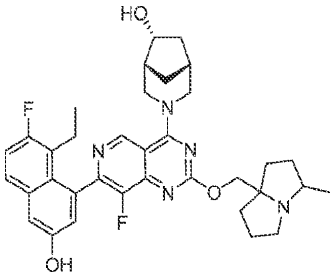
[3143] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3144] 

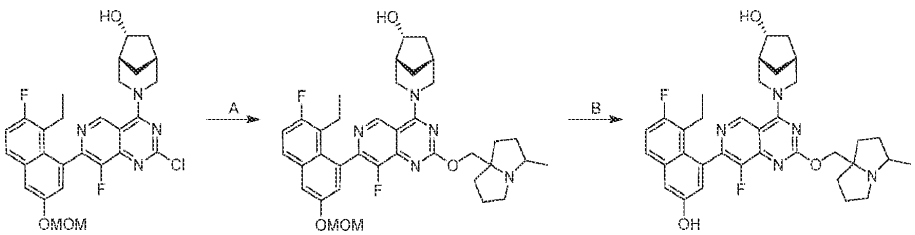
[3145] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(1.5 mL) 및 DMF(1.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(300 mg, 1.0 당량) 및 ((2S,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(132 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(542 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(62.2 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 664.3.

[3146] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2S,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(120 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · MeOH(4 M, 1.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5.0 mL)으로 pH = 8로 조정하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 7분에 걸쳐 24% 내지 45%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(66.6 mg, 59% 수율, 0.21 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.31-9.15 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 1H), 5.47-5.27 (m, 1H), 5.04 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.32 (br dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 5H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 0.80 (dt, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 620.3.

[3147] 실시예 928

[3148] 

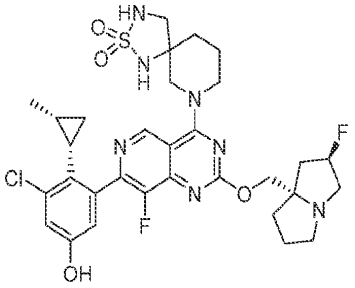
[3149] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3150] 

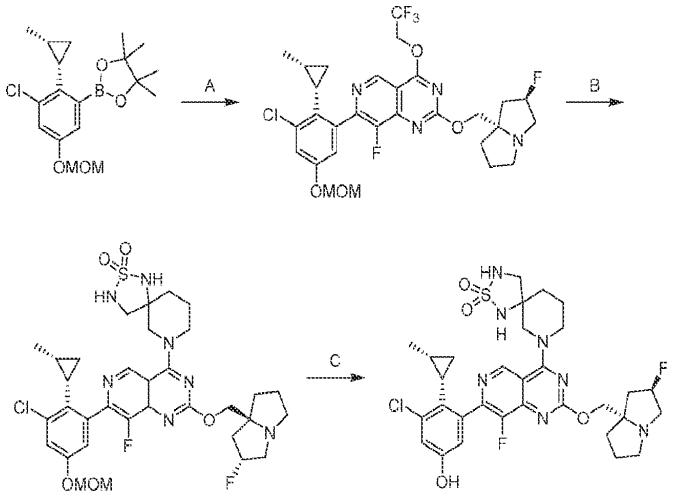
[3151] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(1.5 mL) 및 DMF(1.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(300 mg, 1.0 당량) 및 (3-메틸테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(129 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(542 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(62.2 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 660.4.

[3152] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((3-메틸테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(120 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4 M, 1.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5.0 mL)으로 pH를 8로 조정하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 7분에 걸쳐 26% 내지 47%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(61.8 mg, 54% 수율, 0.51 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.32-9.19 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 7.06 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 3H), 2.53-2.31 (m, 3H), 2.29-2.03 (m, 7H), 2.00-1.77 (m, 5H), 1.44-1.29 (m, 4H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 616.3.

[3153] 실시예 929

[3154] 

[3155] 7-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-(시스-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

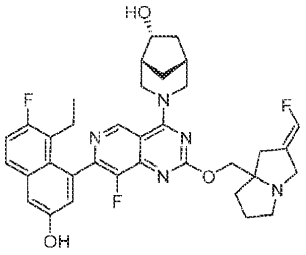
[3156] 

[3157] 단계 A. 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(1 mL) 및 물(0.25 mL) 중 2-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(48.0 mg, 1.0 당량) 및 7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(59.7 mg, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(44.3 mg, 1.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(19.8 mg, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1]로 정제하여 표제 화합물(16.0 mg, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 629.3.

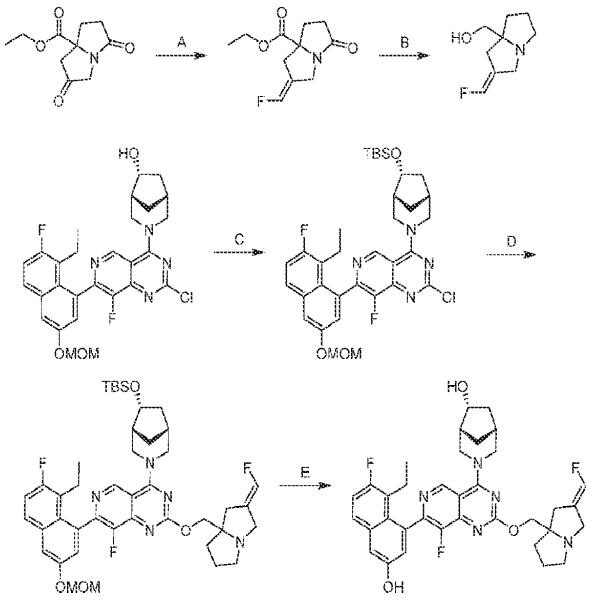
[3158] 단계 B. 7-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(1 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(13.0 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(5.93 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(8.01 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(5 mg)를 첨가하였다. 반응물을 45℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM/MeOH = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(12.0 mg, 77% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 720.2.

[3159] 단계 C. 7-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: MeOH(2 mL) 중 7-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(10.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4 M, 2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과물을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 9분에 걸쳐 35% 내지 65% B]로 정제하여 표제 화합물(6.58 mg, 70% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.47-5.20 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 1H), 4.46-4.24 (m, 3H), 3.93-3.64 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.43-1.84 (m, 12H), 1.13 (br s, 1H), 0.67 (br s, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.3.

[3160] 실시예 930

[3161] 

[3162] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((E)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3163] 

[3164] 단계 A. 에틸 (E)-2-(플루오로메틸렌)-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트: THF(100 mL) 중 2-((플루오로메틸)설포닐)피리딘(9.12 g, 1.1 당량)의 용액에 -65℃에서 KHMDS(1 M, 60.1 mL, 1.2 당량)를 적가하였다. 반응물을 -65℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF(50 mL) 중 에틸 2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(10 g, 1.0 당량)를 -65℃에서 적가하였다. 반응물을 -65℃에서 2시간 동안, 그리고 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 0.1 N HCl(30 mL)로 켄칭하였다. 혼합물의 pH를 2 N HCl로 3으로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(4 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO2, PE/EtOAc = 2/1 내지 1/1]로 정제하고, 이어서 분취용 HPLC[컬럼: UniSil 10-120 C18 70 × 250 mm; A: 물(FA), B:ACN; B%:20분에 걸쳐 15% 내지 45%]로 정제하여 표제 화합물(860 mg, 8.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.75 - 6.48 (m, 1H), 4.35 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.32 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.15 (td, *J* = 10.0, 13.2 Hz, 1H), 1.36-1.26 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 228.0.

[3165] 단계 B. (E)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올: THF(6.00 mL) 중 에틸 (E)-2-(플루오로메틸렌)-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트(300 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DIBAL-H(1 M, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.6 mL)에 이어서 15% NaOH(0.6 mL) 및 물(1.8 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(130 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.67-6.40 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.61 (td, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.03-1.65 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 172.1.

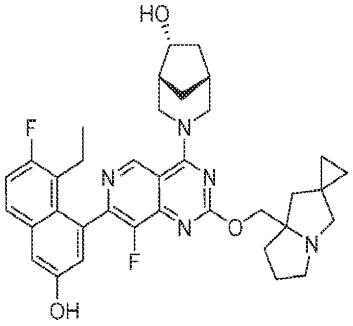
[3166] 단계 C. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘: DMF(5.00 mL) 중

(1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(690 mg, 1.0 당량), TBSCl(384 mg, 2.0 당량) 및 이미다졸(260 mg, 3.0 당량)의 용액에 DMAP(77.9 mg, 0.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(510 mg, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 655.3.

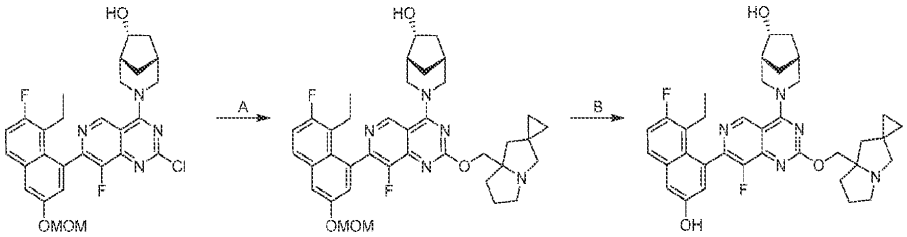
[3167] 단계 D. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((E)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(2.00 mL) 중 (E)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(39.2 mg, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(18.3 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0 내지 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(65.0 mg, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, 1/2M+1, M+1): m/z = 395.9, 790.4.

[3168] 단계 E. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((E)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(2.00 mL) 중 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((E)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(55.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl · MeOH(4 M, 2.00 mL)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(20 mL)으로 염기성화하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: C18 150 × 30 mm; A: 물(FA), B: ACN; B%:15% 내지 45% 12분]로 정제하여 표제 화합물(12.8 mg, 26% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.07-9.79 (m, 1H), 9.38 - 9.22 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 6.96-6.69 (m, 1H), 4.93-4.50 (m, 3H), 4.24-3.95 (m, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.56 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.47-2.25 (m, 4H), 2.18-2.03 (m, 3H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 4H), 1.25 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.78 - 0.64 (m, 3H); LCMS (ESI, 1/2M+1, M+1): m/z = 316.8,632.3.

[3169] 실시예 931

[3170] 

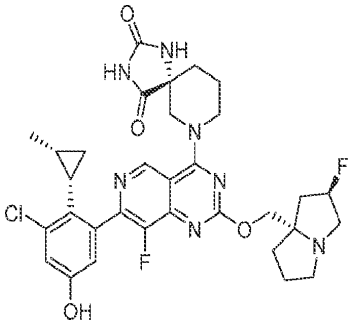
[3171] (1R,5R,6R)-3-(2-((디하이드로-1'H,3'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3172] 

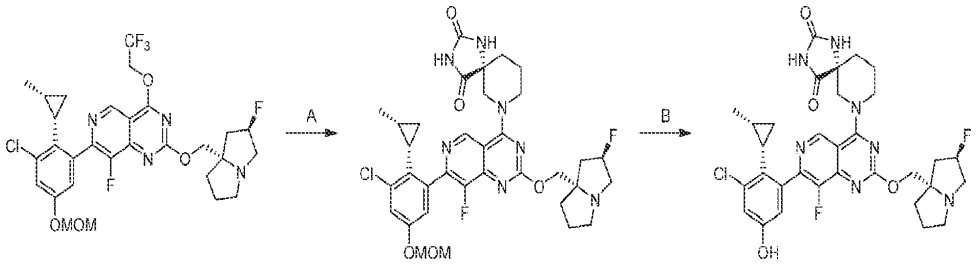
[3173] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(2-((디하이드로-1'H,3'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(3 mL) 및 DMF(3 ml) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(300 mg, 1.0 당량) 및 (디하이드로-1'H,3'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메탄올(139 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(542 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(62.0 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(80.0 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 672.3.

[3174] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(2-((디하이드로-1'H,3'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-((디하이드로-1'H,3'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(70.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(3.07 g, 258 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 물(1 mL)로 희석하였다. 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, EtOAc(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 17% 내지 47%]로 정제하여 표제 화합물(5.53 mg, 8% 수율, 0.70 HCOOH)을 회백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.26 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 4.60 (br d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.30-2.02 (m, 9H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 0.74-0.67 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 628.3.

[3175] 실시예 932

[3176] 

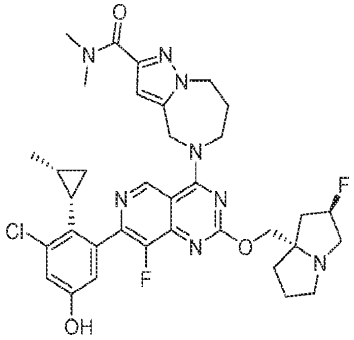
[3177] (R)-7-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[3178] 

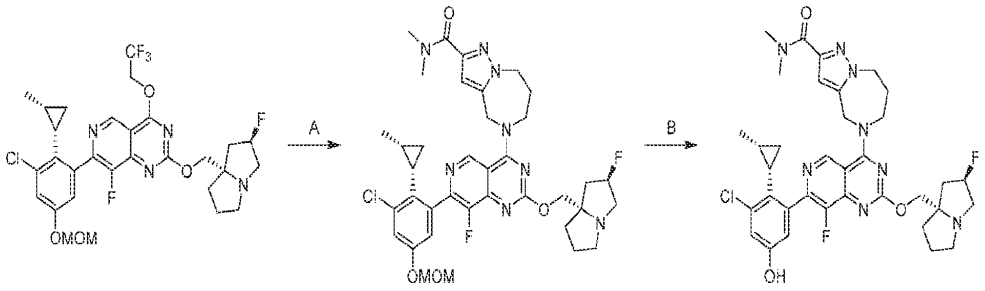
[3179] 단계 A. (R)-7-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(3 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(80.7 mg, 3.0 당량)의 용액에 4 Å 분자체(50.0 mg) 및 DIEA(103 mg, 5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[0.1% FA 조건]로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg, 44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 698.1.

[3180] 단계 B. (R)-7-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: MeCN(2 mL) 중 (R)-7-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배:9분에 걸쳐 34% 내지 64% B]로 정제하여 표제 화합물(29.0 mg, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51-5.02 (m, 1H), 4.65-4.26 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.15-2.98 (m, 3H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.13 (s, 12H), 1.12-0.97 (m, 1H), 0.65-0.45 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 654.2.

[3181] 실시예 933

[3182] 

[3183] 5-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

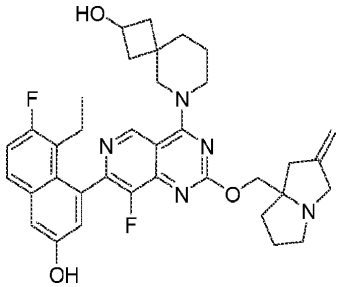


[3184]

[3185] 단계 A. 5-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMF(3 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(100 mg, 1.0 당량) 및 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(66.2 mg, 2.0 당량)의 용액에 4 Å 분자체(50.0 mg) 및 K_3PO_4(103 mg, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[0.1% FA 조건]로 정제하여 표제 화합물(35.0 mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 737.1.

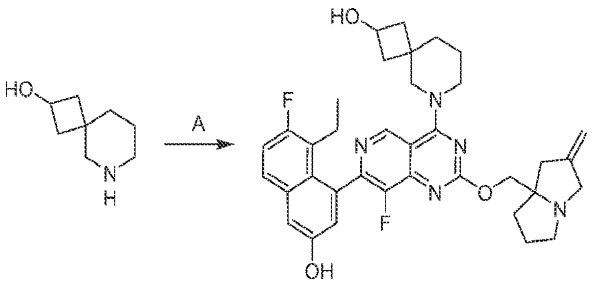
[3186] 단계 B. 5-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: MeCN(1.5 mL) 중 5-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 1.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배:9분에 걸쳐 38% 내지 68% B]로 정제하여 표제 화합물(6.38 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) = 9.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.43-5.20 (m, 3H), 4.55 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.51-1.82 (m, 10H), 1.17-1.01 (m, 1H), 0.70-0.55 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 693.1.

[3187] 실시예 934



[3188]

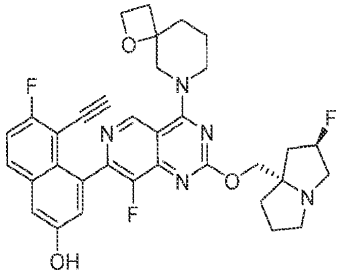
[3189] 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올



[3190]

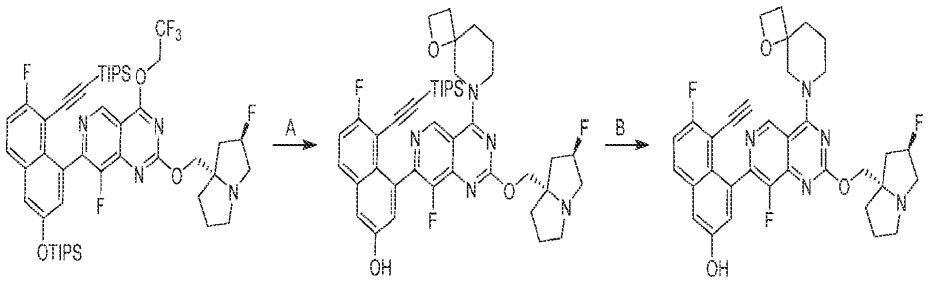
[3191] 단계 A. 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-아자스피로[3.5]노난-2-올: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 6-아자스피로[3.5]노난-2-올(18.1 mg, 1.5 당량)의 용액에 4 Å 분자체(50 mg) 및 DIEA(33.1 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 9분에 걸쳐 40% 내지 70% B]로 정제하여 표제 화합물(9.48 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.37-4.19 (m, 3H), 4.14-3.87 (m, 4H), 3.73 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.15 (td, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 2.04-1.66 (m, 10H), 0.86-0.75 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 628.3.

[3192] 실시예 935



[3193]

[3194] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



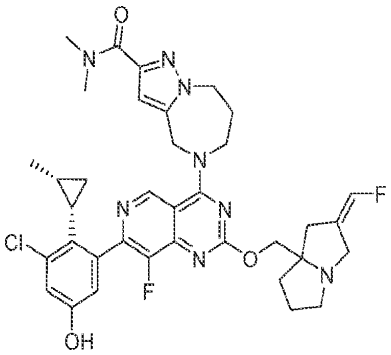
[3195]

[3196] 단계 A. 6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-3-((트리이소프로필실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(60.0 mg, 1.0 당량), 1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난(68.8 mg, 3.0 당량, 옥살산) 및 4 Å 분자체(10.0 mg, 1.0 당량)의 혼합물에 DIEA(25.8 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(2 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1%

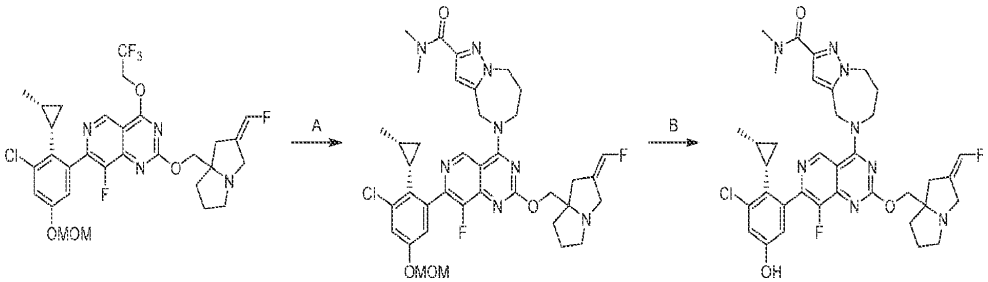
포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 78% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 772.5.

[3197] 단계 B. 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(1 mL) 중 6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-2-올(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 CsF(65.5 mg, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(2 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 분취용 HPLC(Waters Xbridge C18 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(10 mM NH_4HCO_3); B: ACN, B%: 9분에 걸쳐 35% 내지 65%)로 정제하여 표제 화합물(17.0 mg, 63% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.24 - 8.95 (m, 1H), 7.61 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 3H), 5.41 - 5.17 (m, 1H), 4.65 - 4.13 (m, 6H), 3.62 (br t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.14 (m, 4H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 3H), 2.12 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.94 (dt, *J* = 6.0, 11.6 Hz, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z =616.4.

[3198] 실시예 936

[3199] 

[3200] 5-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드

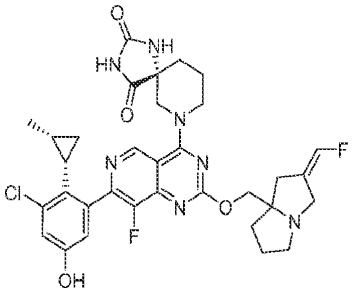
[3201] 

[3202] 단계 A. 5-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: DMF(2 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(90.0 mg, 1.0 당량) 및 N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(87.7 mg, 3.0 당량)의 용액에 K_3PO_4(447 mg, 15 당량) 및 4 Å 분자체(50.0 mg)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 35% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z =

749.3.

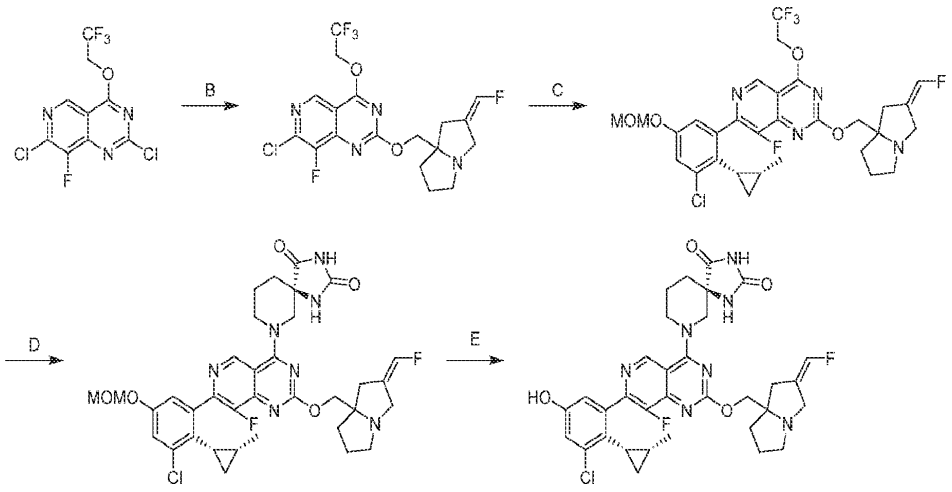
[3203] 단계 B. 5-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드: MeCN(1 mL) 중 5-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-2-카르복사미드(33.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·디옥산(4 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 9분에 걸쳐 40% 내지 70% B]로 정제하여 표제 화합물(4.62 mg, 14% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89-6.53 (m, 3H), 5.20 (br s, 2H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.71 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.00 (br dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.32 (br dd, *J* = 4.4, 10.8 Hz, 3H), 2.05-1.55 (m, 6H), 1.30-0.93 (m, 2H), 0.73-0.46 (m, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 705.4.

[3204] 실시예 937



[3205]

[3206] (5R)-7-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



[3207]

[3208] 단계 A. (Z)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(6 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(400 mg, 1.0 당량) 및 (Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(260 mg, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(654 mg, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 5/1]로 정제하여 표제 화합물(410 mg, 67% 수율)

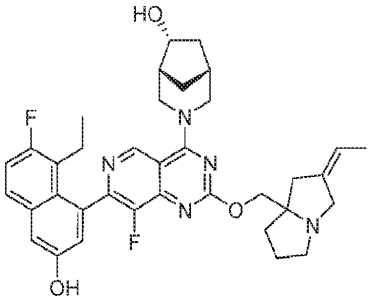
을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 451.1.

[3209] 단계 B. 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: 메톡시사이클로펜탄(4 mL) 및 물(1 mL) 중 (Z)-7-클로로-8-플루오로-2-((2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(200 mg, 1.0 당량) 및 2-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(156 mg, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(434 mg, 3.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(64.6 mg, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1]로 정제하여 표제 화합물(68.0 mg, 19% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 641.3.

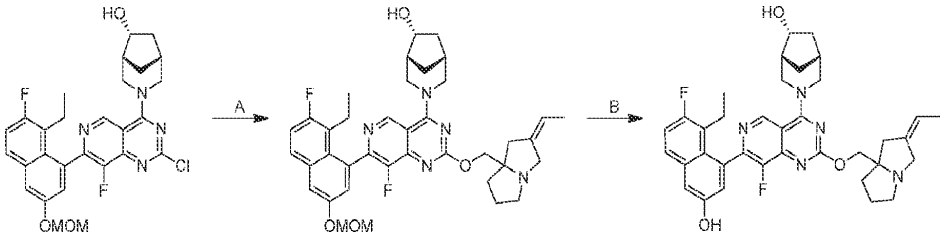
[3210] 단계 C. (5R)-7-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: DMF(2 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(68.0 mg, 1.0 당량) 및 (R)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(26.9 mg, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(41.1 mg, 3.0 당량) 및 4 Å 분자체(20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1]로 정제하여 표제 화합물(44.0 mg, 47% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 710.3.

[3211] 단계 D. (5R)-7-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온: MeOH(2 mL) 중 (5R)-7-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(40.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl·MeOH(4 M, 2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN]; 구배: 9분에 걸쳐 35% 내지 65% B]로 정제하여 표제 화합물(4.32 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.11-9.06 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75-6.50 (m, 1H), 4.58 (br t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.44 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.86-3.66 (m, 3H), 3.45 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.44 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.17-1.77 (m, 9H), 1.19-1.04 (m, 1H), 0.64 (br d, *J* = 5.6 Hz, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 666.3.

[3212] 실시예 938

[3213] 

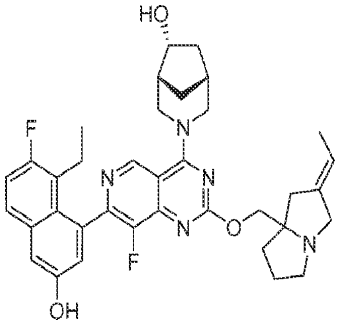
[3214] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((Z)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3215] 

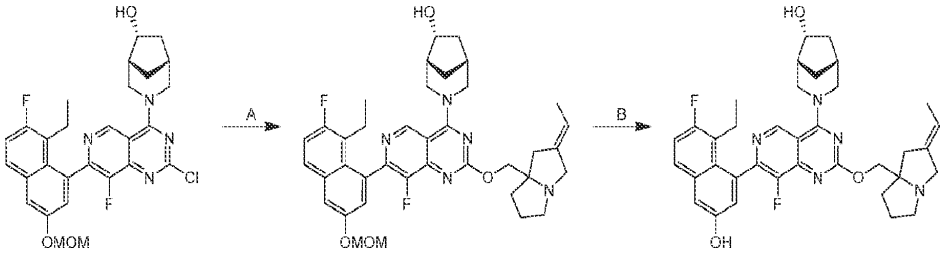
[3216] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((Z)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DMF(0.5 mL) 및 THF(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(120 mg, 1.0 당량) 및 (Z)-(2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(55.6 mg, 1.5 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(217 mg, 3.0 당량) 및 DABCO(24.9 mg, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(35.0 mg, 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 672.4.

[3217] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((Z)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(0.1 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((Z)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(30.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TFA(307 mg, 60 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 pH = 7로 조정하고, DCM(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN, B%: 10분에 걸쳐 19% 내지 49%]로 정제하여 표제 화합물(10.9 mg, 36% 수율, 0.49 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.30-9.19 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 2.4, 15.6 Hz, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.33 (qd, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.81 (br dd, *J* = 12.4, 20.0 Hz, 1H), 3.65 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.86 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.34-1.88 (m, 9H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.66 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 0.79-0.79 (m, 1H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 628.3.

[3218] 실시예 939

[3219] 

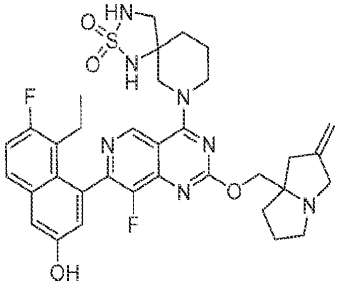
[3220] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((E)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3221] 

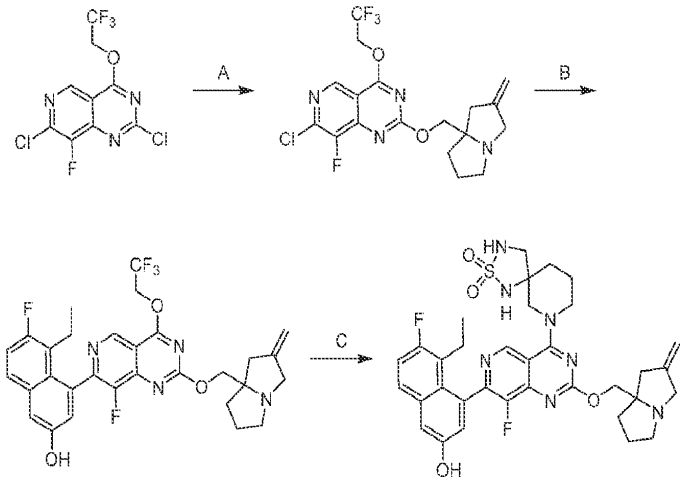
[3222] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((E)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(0.5 mL) 및 DMF(0.5 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(150 mg, 1.0 당량) 및 (E)-(2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(69.6 mg, 1.5 당량)의 용액에 DABCO(31.1 mg, 1.0 당량) 및 Cs_2CO_3(271 mg, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5.0 mL)로 희석하고, EtOAc(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(70 mg, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 672.4.

[3223] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((E)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(0.3 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((E)-2-에틸리덴테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(65.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · MeOH(4 M, 1.3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$(5.0 mL)으로 pH = 8로 조정하고, DCM(3 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; A: 물(FA), B: ACN; B%: 10분에 걸쳐 18% 내지 48%]로 정제하고, 동결건조시켜 표제 화합물(14.0 mg, 23% 수율, 0.25 HCOOH)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.32-9.21 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (br t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.4, 15.6 Hz, 1H), 5.73-5.58 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 4H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.91-3.66 (m, 2H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.90 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.70 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.20 (br s, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.70 (br s, 3H), 1.38 (br dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 628.4.

[3224] 실시예 940

[3225] 

[3226] 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드

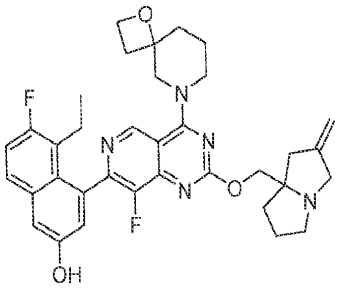
[3227] 

[3228] 단계 A. 7-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘: THF(20 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(4.00 g, 1.0 당량) 및 (2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(2.09 g, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(5.89 g, 4.0 당량) 및 4 Å 분자체(500 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 5/1]로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 433.1.

[3229] 단계 B. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: 메톡시사이클로펜탄(20 mL) 및 물(5 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(3.00 g, 1.0 당량) 및 5-에틸-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(2.19 g, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(6.78 g, 3.0 당량) 및 CataCXium A Pd G3(1.01 g, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: C18 150 × 30 mm; 이동상: 물(FA)-ACN; 구배: 7분에 걸쳐 30% 내지 60% B]로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 9.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 587.2.

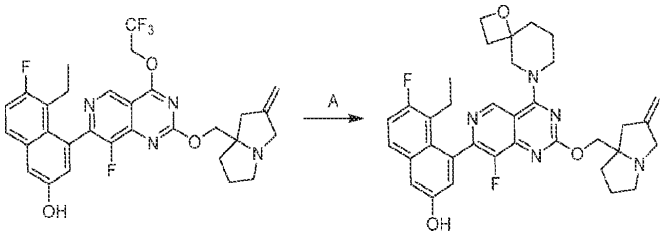
[3230] 단계 C. 7-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 2-티아-1,3,7-트리아자스피로[4.5]데칸 2,2-디옥사이드(24.5 mg, 1.5 당량)의 용액에 4 Å 분자체(20.0 mg) 및 K_3PO_4(54.3 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 9분에 걸쳐 38% 내지 68% B]로 정제하여 표제 화합물(30.5 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.09 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 3.2, 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 2.8, 4.8 Hz, 1H), 4.98 (br s, 2H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 3H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.21-1.81 (m, 10H), 0.81 (dt, J = 4.0, 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 678.3.

[3231] 실시예 941



[3232]

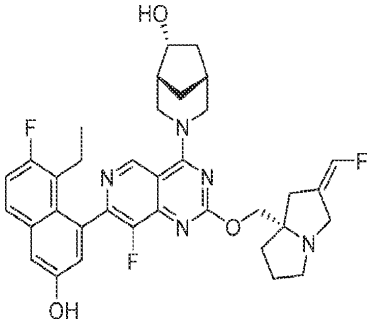
[3233] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올



[3234]

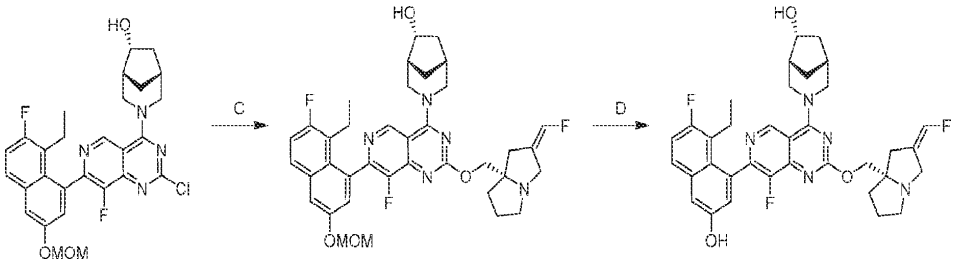
[3235] 단계 A. 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올: DMF(0.5 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(45.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 1-옥사-8-아자스피로[3.5]노난(20.3 mg, 0.8 당량, 옥살산), 4 Å 분자체(30.0 mg) 및 K_3PO_4(50.0 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(4 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배:9분에 걸쳐 45% 내지 75% B]로 정제하여 표제 화합물(4.38 mg, 8.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.70-4.52 (m, 4H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.06-1.79 (m, 6H), 0.86-0.79 (m, 3H) ; LCMS (ESI, M+1): m/z = 614.3.

[3236] 실시예 942



[3237]

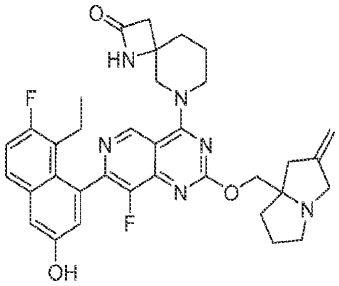
[3238] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

[3239] 

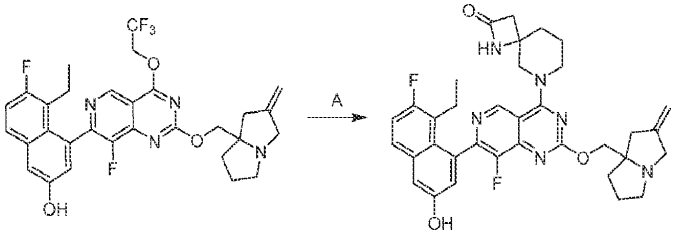
[3240] 단계 A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: THF(2.0 mL) 중 (S,Z)-(2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(31.6 mg, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(11.1 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, (1R,5R,6R)-3-(2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(50 mg, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 용액(10 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 플래시 크로마토그래피[C18, 0.1% 포름산 조건]로 정제하여 표제 화합물(190 mg, 48% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 676.4.

[3241] 단계 B. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: DCM(2.0 mL) 중 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올(80.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.60 mL, 68 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, $NaHCO_3$ 수용액으로 pH = 8로 조정하고, 여과하고, 농축하고, 분취용 HPLC[Daisogel SP ODS RPS 8 × 150 mm × 5 um; A: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B: CAN, 10분에 걸쳐 44% 내지 74%]로 정제하여 표제 화합물(54.0 mg, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.30-9.16 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 2.8, 14.7 Hz, 1H), 6.80-6.49 (m, 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.53-2.37 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.80 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 632.3.

[3242] 실시예 943

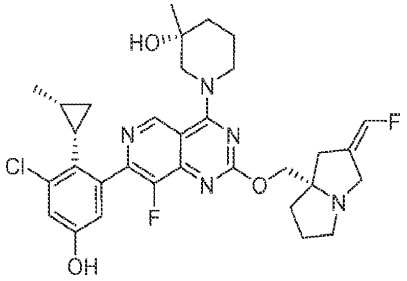
[3243] 

[3244] 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.5]노난-2-온

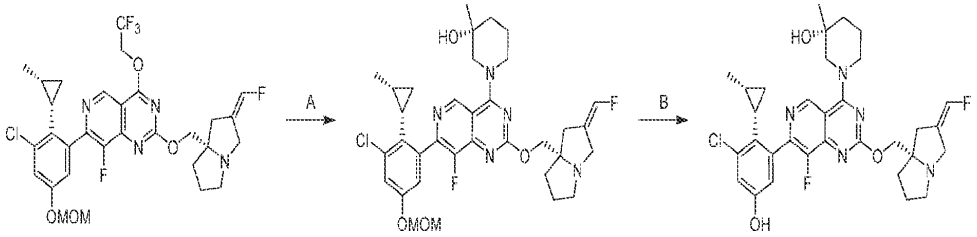
[3245] 

[3246] 단계 A. 6-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.5]노난-2-온: DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40.0 mg, 1.0 당량) 및 1,8-디아자스피로[3.5]노난-2-온(14.3 mg, 1.5 당량)의 용액에 4 Å 분자체(10.0 mg) 및 K_3PO_4(43.4 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배:9분에 걸쳐 35% 내지 65% B]로 정제하여 표제 화합물(3.00 mg, 6.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.93 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.32-3.98 (m, 4H), 3.94-3.76 (m, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H), 3.18 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 3H), 2.35 (br d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.64 (m, 6H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 627.3.

[3247] 실시예 944

[3248] 

[3249] (R)-1-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

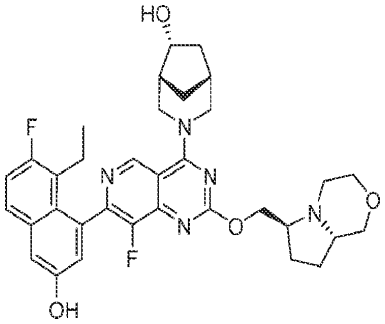
[3250] 

[3251] 단계 A. (R)-1-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: DMF(1 mL) 중 7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(70.0 mg, 1.0 당량) 및 (R)-3-메틸피페리딘-3-올(18.9 mg, 1.1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(70.6 mg, 5.0 당량) 및 4 Å 분자체(30 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 TLC[SiO_2, DCM/MeOH = 10/1]로 정제하여 표제 화합물(75.0 mg, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ESI, M+1): m/z = 656.3.

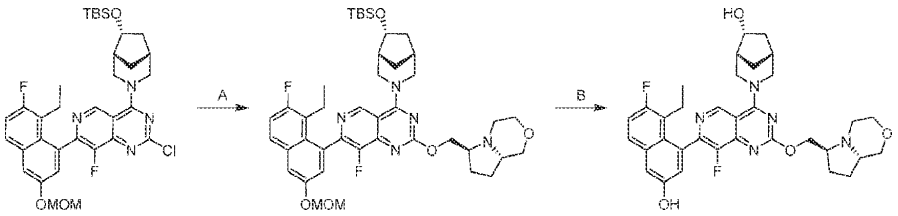
[3252] 단계 B. (R)-1-(7-(3-클로로-5-하이드록시-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올: MeCN(2 mL) 중 (R)-1-(7-(3-클로로-5-(메톡시메톡시)-2-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페닐)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(70.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 HCl · 디옥산(4 M, 2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH(2 mL)에 용해시키고, 고체 $NaHCO_3$으로 pH = 7로 조정하고, 여

과하였다. 여과액을 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 9분에 걸쳐 45% 내지 75% B]로 정제하여 표제 화합물(30.5 mg, 46% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.78-6.50 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 3H), 3.84 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.44 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.21-1.72 (m, 10H), 1.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.19-1.06 (m, 1H), 0.66 (br d, *J* = 5.6 Hz, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 612.3.

[3253] 실시예 945

[3254] 

[3255] (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((6S,8aS)-헥사하이드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4] 옥사진-6-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올

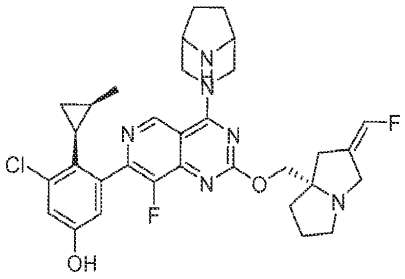
[3256] 

[3257] 단계 A. (6S,8aS)-6-(((4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사진: THF(1.00 mL) 중 4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-클로로-7-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(50.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(11.1 mg, 60% 순도, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. THF(1.00 mL) 중 ((6S,8aS)-헥사하이드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사진-6-일)메탄올(22 mg, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃ 내지 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물(35.0 mg, 미정제물)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ESI, 1/2M+1, M+1): m/z = 388.8, 776.4.

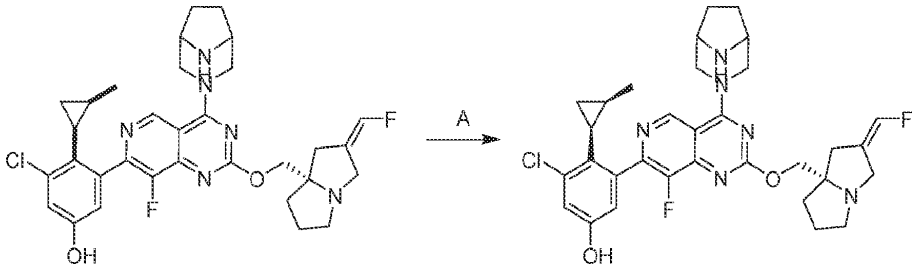
[3258] 단계 B, (1R,5R,6R)-3-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((6S,8aS)-헥사하이드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사진-6-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올: MeOH(2.00 mL) 중 (6S,8aS)-6-(((4-((1R,5R,6R)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-(8-에틸-7-플루올-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사진(25.0 mg, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 HCl·MeOH (4 M, 2.00 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(20 mL)으로 염기성화하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; A: 물(NH_4HCO_3), B:ACN; B%:9분에 걸쳐 35% 내지 65% B]로 정제하여 표제 화합물(10.2 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 9.30 - 9.18 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.62-4.46 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 3.86-3.61 (m, 5H), 3.54-3.42 (m, 1H),

3.39-3.34 (m, 1H), 3.20-2.97 (m, 3H), 2.57-2.36 (m, 2H), 2.31-2.06 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 2H), 0.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 618.3.

[3259] 실시예 946

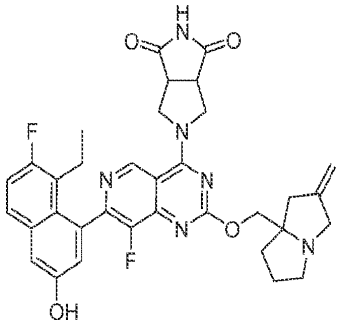
[3260] 

[3261] 3-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로-4-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페놀

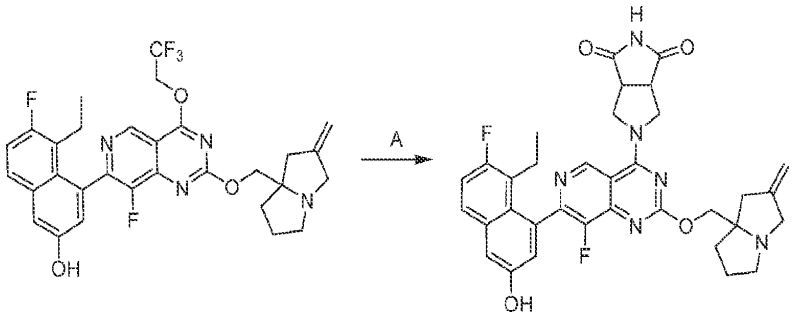
[3262] 

[3263] 단계 A. 3-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로-4-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)페놀: 3-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S,Z)-2-(플루오로메틸렌)테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로-4-((1R,2S)-2-메틸사이클로프로필)페놀(200 mg)을 SFC[컬럼: DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm × 30 mm, 10 μm; 이동상: CO_2-ACN/i-PrOH(0.1% NH_3H_2O); B%: 50%, 등용매 용출 모드]로 정제하여 표제 화합물(58.8 mg, 29% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77-6.51 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.85 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 4H), 3.47 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.44 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 9H), 1.19-1.02 (m, 1H), 0.65 (br d, *J* = 5.6 Hz, 4H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 609.2.

[3264] 실시예 947

[3265] 

[3266] 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온

[3267] 

[3268] 단계 A. 5-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온:
DMF(1 mL) 중 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-((2-메틸렌테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50.0 mg, 1.0 당량) 및 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온(17.9 mg, 1.5 당량)의 용액에 4 Å 분자체(20 mg) 및 K_3PO_4(54.3 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 분취용 HPLC[컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 9분에 걸쳐 30% 내지 60% B]로 정제하여 표제 화합물(13.1 mg, 22% 수율)을 황색 검으로서 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.76-10.98 (m, 1H), 10.15-9.83 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.41 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.28 (br d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.56 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.19 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 0.79-0.66 (m, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z = 627.3.

[3269] 실시예 A

[3270] KRas 결합 검정

[3271] 본 실시예는 본 발명의 예시적인 화합물이 KRas에 결합하고 KRas 결합 부위를 점유하는 표지된 추적자 리간드를 대체할 수 있음을 예시한다. $KRas^{WT}$, $KRas^{G12A}$, $KRas^{G12C}$, $KRas^{G12D}$, $KRas^{G12R}$, $KRas^{G12S}$, $KRas^{G12V}$, $KRas^{G13D}$, 또는 $KRas^{Q61H}$를 검정에 사용하였다.

[3272] 화합물이 KRas에 결합하는 능력은 TR-FRET 변위 검정을 사용하여 측정하였다. 비오틴화된 KRas(Accelegan Inc.에서 생산된 아미노산 1 내지 169에 상응함)를 완충액(50 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 0.005% Tween-20 및 1 mM DTT)에서 맞춤형 Cy5 표지 추적자, 테르븀 스트렙타비딘(Cisbio Inc.) 및 화합물(최종 1% DMSO)과 함께 인큐베이션시켰다. 실온에서 60분 인큐베이션시킨 후, 반응을 TR-FRET를 통해 BMG LABTECH CLARIO star Plus를 사용하여 측정하였다. 100 대조 퍼센트(POC)는 DMSO 대조군을 사용하여 결정되고, 0 POC는 추적자가 KRas에 결합하는 것을 완전히 억제하는 대조군 화합물의 농도를 사용하여 결정된다. POC 값을 4-매개변수 IC_{50} 식에 맞추었고, IC_{50} 값을 보고하였다(표 1). 10 nM에서의 단일 지점 억제 값을 표 2에 보고하였다.

[3273] [표 1]

[3274] 화학식 I의 예시적인 화합물에 의한 KRas에 대한 결합(IC_{50} nM)

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
524	>100000	70875	>100000						
525	50680	55933	45416	>100000	>100000	>100000	93754	>100000	>100000
526	>100000	>100000	67708						
527	116	150	193						
528	8	3	3						
529	14	21	36						
530	59	66	91						
531	5	<2	<2						
532	9	15	24						
533	72	105	119						
534	7	5	2						
535	17	27	44						
536	5	5	9						
537	407	244	263						
538	2	<2	<2						

[3275]

[3276]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
539	29	9	7						
540	<2	<2	<2						
542	60	9	6						
543	1689	152	354						
544	22	3	4						
545	4969	431	656						
546	72	35	37						
547	4	7	10						
548	2	3	5						
549	7	4	8						
550	47	14	8						
551	127	32	27						
552	810	244	71						
553	864	77	79						
554	79	9	10						
555	2027	512	2031						
556	10	2	<2						
557	12	6	4						
558	<2	<2	<2						

[3277]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
559	15	<2	<2						
560	262	85	182						
561	7	<2	<2						
562	<2	3	3						
563	85	100	238						
564	640	16	31						
565	1155	908	1032						
566	3	3	<2						
567	682	2430	1458						
568	<2	<2	<2						
569	5	<2	<2						
570	12	3	<2						
571	300	62	59						
572	1966	266	162						
574	7	5	7						
575	25	7	27						
576	45	10	37						
577	29	606	727						
578	5	8	2						

[3278]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
579	5	6	3						
580	296	81	30						
581	160	39	41						
582	3	11	10						
583	33	14	3						
584	<2	6	12						
585	434	103	76						
586	6	3	4						
587	323	64	74						
588	1775	314	621						
589	38	16	12						
590	2	3	2						
592	790	119	281						
593	72	10	7						
594	91	80	53						
595	194	38	85						
596	805	94	434						
597	867	82	194						
598	820	84	66						

[3279]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
599	2125	85	23						
600	5043	880	886						
601	14	12	7						
602	484	243	161						
603	1627	590	453						
604	<2	<2	<2	<2	<2	<2	2	<2	<2
605	119	71	47						
606	26	43	71						
607	151	53	99						
608	1247	88	267						
609	<2	<2	<2						
610	66	28	48						
611	1529	121	127						
612	4253	474	911						
613	54840	21772	27461						
614	805	398	701						
615	1988	222	421						
617	9	4	4						
618	644	168	195						

[3280]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
619	33	21	4						
620	495	248	376						
621	891	1290	3492						
622	377	68	139						
624	19	17	41						
625	21	10	17						
626	98785	42955	23588						
627	35	12	27						
628	78	107	180						
629	65	15	37						
630	796	93	34						
631	9	12	33						
632	2185	1196	1872						
633	8846	2817	6611						
634	2238	262	839						
635	1643	454	766						
636	10	3	<2						
637	1218	3788	2246						
638	41	34	16						

[3281]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
639	13	2	2						
640	83	16	17						
641	3117	632	540						
642	864	235	195						
643	<2	<2	<2						
644	3	<2	<2						
645	313	139	257						
647	1988	581	582						
648	9120	6083	7370						
649	85	9	38						
650	14	<2	3						
651	30	10	15						
652	125	40	51						
653	123	20	16						
654	19	25	18						
655	2878	291	633						
656	5	6	10						
657	4	<2	<2						
658	224	7	65						

[3282]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
659	462	582	1605						
660	2	7	2						
661	6801	1743	699						
662	3	<2	3						
663	32	10	26						
664	7	6	2						
665	1981	966	1246						
666	<2	2	<2						
667	445	203	323						
668	34	12	16						
670	<2	<2	<2						
671	<2	<2	<2						
672	8	5	4						
674	<2	<2	<2						
675	32	3	<2						
676	<2	6	5						
677	13	<2	<2						
678	89	11	16						
679	124	105	190						

[3283]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
680	473	43	234						
681	497	51	167						
682	710	192	541						
685	<2	8	6						
686	21	6	5						
687	405	145	175						
688	357	42	160						
689	1651	98	349						
690	<2	<2	<2						
691	5	2	6						
693	509	25	38						
694	106	17	38						
695	4	5	8						
696	<2	<2	3						
697	4	6	7						
698	2	<2	<2						
701	4	5	9						
703	5	7	14						
704	5	5	11						

[3284]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
705	12	13	30						
706	3	<2	2						
707	9	4	<2						
708	19888	42889	39806						
709	<2	<2	<2						
710	2	3	4						
711	<2	<2	<2						
712	2	<2	<2						
713	3	2	4						
714	<2	<2	2						
715	4	2	4						
716	<2	<2	<2						
717	<2	<2	<2						
718	<2	<2	<2						
719	<2	<2	<2						
720	<2	<2	<2						
721	<2	<2	<2						
722	>100000	42887	30027						
723	>100000	42824	27518						

[3285]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
724	1588	404	720	419	585	612	301	185	170
725	1614	410	441	965	1119	1207	763	812	494
726	58	131	344	145	138	177	242	208	68
727	634	333	520	657	888	947	516	421	540
728	60	23	34	34	37	40	35	31	31
729	26	36	61	45	46	53	48	40	40
730	35	75	203	343	513	444	251	131	113
731	15	8	10	12	13	13	13	11	12
732	113	31	47	50	60	79	61	43	63
733	933	1048	2671	1373	1411	2284	1525	1522	1399
734	8112	11627	20598	10547	10475	11448	10304	10604	11558
735	1981	2586	3958	1840	2136	3526	2684	3126	2771
736	2331	664	640	139	93	26	173	111	75
737	13	5	7	13	12	14	10	10	8
738	17	3	2	11	10	9	11	9	9
739	3	<2	<2	<2	<2	<2	2	<2	<2
740	4	5	11	9	8	6	10	7	9
741	<2	<2	<2	<2	3	<2	2	<2	<2
742	<2	<2	<2	3	3	<2	<2	<2	2

[3286]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
743	8	3	20	9	9	7	8	6	8
744	<2	<2	2						
745	<2	<2	<2	4	3	<2	<2	3	5
746	226	59	68	117	107	166	82	106	64
747	272	67	76	107	94	180	86	107	61
748	32	12	11	20	21	26	16	18	12
749	54	19	16	34	37	44	25	29	19
750	98	29	42	84	74	184	63	74	43
751	372	93	139	167	172	185	136	165	91
752	<2	<2	<2						
753	<2	<2	2						
755	16	11	9	13	11	9	14	11	11
756	11	10	17	13	13	13	14	12	13
757	12	42	101	141	238	203	82	46	43
758	5	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
759	8	4	6	8	7	5	8	7	7
760	76	67	170	88	72	66	91	73	76
761	8	23	74	106	177	151	65	41	33
762	2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2

[3287]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
763	70	23	18	36	36	45	25	33	20
764	5528	1660	3115	3094	2407	3931	2412	2394	1689
765	268	83	132	156	146	164	139	144	100
766	2204	988	1880	980	1206	954	1163	927	824
767	17	5	3						
768	3	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
769	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
770	<2	3	7	15	25	21	12	6	6
771	5	4	4	12	11	7	10	8	9
772	7	5	12	4	4	3	5	7	5
773	3	<2	2						
774	2	<2	<2						
775	23	4	3						
776	2	2	4						
777	4193	1054	1324						
778	6	<2	4						
779	2	<2	2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
780	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
781	2446	727	778	754	551	891	716	635	414

[3288]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
782	4650	2042	3741	4215	2548	4046	4370	2782	2573
783	2	2	5						
784	1322	1924	4490	665	471	746	717	480	475
785	1300	435	787						
786	423	110	160						
787	4	3	6						
788	2	<2	4						
789	<2	<2	<2						
790	11666	3744	5647	10643	7765	11001	8015	9217	5659
791	<2	<2	<2						
792	2	<2	2						
793	<2	<2		<2				<2	<2
794	<2	<2		<2				<2	<2
795	<2	<2		<2				<2	<2
796	<2	<2		<2				<2	<2
797	<2	<2		<2				<2	<2
798	<2	<2		<2				<2	<2
799	<2	<2		<2				<2	<2
800	<2	<2		<2				<2	<2

[3289]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
801	<2	<2		<2				<2	<2
802	189	116	35					2	2
803	14	9		20				11	14
805	<2	<2	3						
806	<2	4		4				3	2
807	<2	3	<2						
808	<2	<2	<2						
809	3	4	5	5	3	5	5	3	4
810	13	4	4						
811	8	2	4						
812	12	4	6						
813	<2	<2	4						
814	<2	<2	3						
815	2	<2	4						
816	8	3	3						
817	5	<2	2						
818	3	3	8						
819	1127	24	86						
820	22878	51952	76178	1401	470	2126	634	591	1506

[3290]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
821	3890	5854	11995	151	146	196	137	146	121
822	2178	3426	9674	5417	5406	5656	4979	4076	4662
823	2223	922	1378	1417	1266	1390	1428	1305	1370
824	11	4	8						
825	6	<2	3						
826	<2	<2	<2						
827	<2	<2	3						
828	11399	12737	21440						
829	939	195	460						
830	5	5	12						
831	42	36	38						
832	17125	4554	6406	4589	3884	4607	3769	3204	2942
833	1083	3545	9157	3835	2823	3670	5126	4491	1861
834	8	3	5						
835	3	<2	<2						
836	24	6	4						
837	<2	<2	<2						
838	16	10	15						
839	153	743	2908	3784	4063	3815	2382	1629	1259

[3291]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
840	9	4	7						
841	66871	34006	62883						
842	5	<2	<2						
843	265	79	26						
844	103	35	46						
845	41	10	11						
846	159	28	38						
847	140	20	39						
848	39	9	12						
849	65	9	24						
850	6	8	10						
851	36	12	9						
852	<2	<2	<2						
853	<2	<2	<2						
854	<2	<2	<2						
855	10	16	31	26	12	23	21	25	18
856	1191	2197	4265	2823	2469	2830	2229	2060	2507
857	19	6	9						
858	6	7	10						

[3292]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
859	51	17	13						
860	91	13	68						
861	4	<2	<2						
862	311	60	95						
863	145	32	34						
864	2133	946	1793						
865	809	310	282						
866	102	3525	7346						
867	527	97	253						
868	<2	<2	<2						
869	210	116	26						
870	<2	<2	<2						
871	2665	4413	8950	3423	2715	4527	3690	3825	4437
873	7	7	12						
874	<2	2	3						
875	17	34	37						
876	10	11	22	17	10	18	14	9	13
877	3	3	5						
878	3	3	6						

[3293]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
879	2	<2	3						
880	5	6	12	11	7	12	9	7	8
881	2	4	11	22	25	22	14	7	7
882	2	3	8	13	15	15	9	5	5
883	53	7	12						
884	<2	<2	<2						
885	<2	<2	<2						
886	2	2	4						
887	5	3	2						
888	40718	58272	62260	579	567	539	375	199	201
889	4	<2	5						
891	22	6	9						
892	120	26	26						
893	92	43	40						
894	121	119	177						
895	<2	<2	<2						
898	<2	<2	<2						
899	692	240	66						
900	4	3	3						

[3294]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
901	99	60	20						
902	834	902	876						
903	9826	15134	11194						
904	<2	<2	<2						
905	297	394	94						
906	66	247	646						
907	88	23	18						
908	14	6	8						
909	24	7	7						
910	22	8	9						
911	11	3	10						
912	45	69	85						
914	12	3	5						
915	<2	<2	<2						
916	78	120	132						
917	4	7	12						
918	<2	<2		<2				<2	<2
919	<2	<2		<2				<2	<2
920	4	<2		2				<2	<2

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
921	4	2		4				2	2
922	74	13		21				18	9
923	18	4		8				7	5
924	14	4		7				7	5
925	6	2		3				4	3
926	2	<2		<2				<2	<2
927	13	4		6				7	5
928	2	<2		<2				<2	<2
929	2	<2		<2				<2	<2
930	<2	<2		<2				<2	<2
931	<2	<2		<2				<2	<2
932	<2	<2		<2				<2	<2
933	<2	<2		4				<2	<2
934	<2	<2		<2				<2	<2
935	4	4		7				7	5
936	<2	<2		3				2	<2
937	<2	<2		<2				<2	<2
938	<2	<2		<2				<2	<2
939	<2	<2		<2				<2	<2

[3295]

실시예 번호	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
940	<2	<2		<2				<2	<2
941	<2	<2		<2				<2	<2
943	<2	<2		<2				<2	<2
944	<2	<2		<2				<2	<2
945	6	3		3				4	<2
947	<2	<2		<2				<2	<2

[3296]

[3297] [표 2]

[3298] 화학식 I의 예시적인 화합물에 의한 KRas에 대한 결합(10 nM에서의 억제 %)

실시예 번호	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
538	78	91	94	94	89	81
540	98	98	98	98	99	98
547	49	76	56	70	58	68
548	79	86	84	79	79	79
559	70	82	89	82	82	73
562	59	69	76	67	81	62
568	94	98	96	98	98	97
586	91	93	93	90	93	91
643	88	99	99	100	98	98
670	98	98	99	97	100	98
671	97	93	98	94	98	93
674	93	92	98	95	97	91
690	93	90	97	92	96	91
698	77	84	91	88	86	82
699	87	96	96	96	93	91
700	83	96	97	96	93	91
706	82	89	89	88	85	84
707	76	85	84	85	85	76
709	80	97	95	99	94	91
710	74	86	88	88	83	80
712	88	90	94	90	90	86
713	74	67	81	69	76	66
714	89	85	94	87	95	85
716	83	98	97	98	95	93
717	90	94	93	92	92	92
718	94	95	96	96	94	94
719	95	98	97	98	97	96
721	90	93	92	92	90	89
737	47	53	53	46	60	44
752	96	98	99	99	97	97
767	54	55	58	48	66	48
773	86	94	95	95	92	90
776	80	84	85	80	83	78

[3299]

[3300] 실시예 B

[3301] 화학식 I의 예시적인 화합물에 의한 ERK(HTRF)의 KRas 인산화의 억제

[3302] Cisbio HTRF Advanced pERK 검정 카탈로그 #64AERPEH

[3303] 세포: MKN1, PSN1

[3304] 절차:

[3305] 1일차: 384웰 백색 고체 바닥 플레이트에 6,000개 세포/웰-25 μl/웰을 시딩한다; RPM1_10% FBS. 37℃/5% CO2에서 밤새 인큐베이션시킨다.

[3306] 2일차: Echo를 사용하여 1:3(CF = 10 uM)으로 10포인트 희석된 10 mM 화합물 25 nl를 옮기고 37℃/5% CO2에서 3시간 동안 인큐베이션시킨다.

[3307] 8.5 μl/웰의 4X 용해 완충액/25X 차단 시약(배지를 버리지 않음)을 첨가하고, 진탕기에서 실온에서 30분 동안 인큐베이션시킨다.

[3308] 검출 완충액에 희석된 4.25 ul/웰 1X-pERK-D2 및 1X-pERK-K의 접합체 혼합물을 총 8.5 μl/웰이 되도록 첨가한다.

[3309] 실온에서 4시간 동안 덮은 상태로 인큐베이션시킨다.

[3310] ClarioStar를 사용하여 HTRF를 판독한다.

[3311] 세포: ASPC1, H727, A549, H460, HCT116, H358, H2009

[3312] 배양/검정 배지: RPMI-1640 + 10% FBS

[3313] 절차:

[3314] 세포 시딩

[3315] 1. 0.05% 트립신/EDTA 용액을 사용하여 플라스크로부터 세포를 수확한다. 트립신화를 중단하기 위해 10 mL의 배지를 첨가한다. 세포를 원뿔형 바닥 50 mL 원심분리 튜브에 피펫팅하고, 5분 x 1000 rpm으로 원심분리한다.

[3316] 2. 세포 펠렛을 배지에 재현탁시키고, 세포 수를 측정한 다음, 신선한 배지를 사용하여 세포 밀도를 조정한다.

[3317] 3. 50 μL 배지가 있는 세포 배양 플레이트에 6,000개 세포를 시딩한다. 그

[3318] 4. 세포 플레이트를 37℃, 5% CO2 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션시킨다.

[3319] 화합물 적정

[3320] 1. Tecan을 사용하여 화합물 첨가를 완료한다. 화합물은 10 uM 최고 농도에서 시작하여 3배 희석하며 10회 용량이다. 최종 DMSO 농도는 0.8%이다. 최소 대조군으로 0.2 uM 트라메티닙을 분주한다.

[3321] 2. 세포 플레이트를 인큐베이터에서 3시간 동안 인큐베이션시킨다.

[3322] cisbio pERK HTRF 키트를 사용한 검출

[3323] 1. 1 부피의 4x 용해 완충액을 3 부피의 탈이온수로 희석한다. 이어서, 차단 시약을 100X 첨가한다. 용해 완충액을 얼음 위에 계속 둔다.

[3324] 2. 화합물 처리 종료 시, 배지를 털어낸다(flick-off).

[3325] 3. Multidrop Combi를 사용하여 웰당 35 μL의 용해 완충액을 첨가한다. 이어서, 플레이트 교반기 위에 놓고 300 rpm으로 4℃에서 40분 동안 진탕한다.

[3326] 4. HTRF 항체 완충액을 만든다. 각 검정 플레이트에 대해 50 μL의 d2-접합체 항체를 950 μL의 검출 완충액과 혼합한다. 유사하게, 50 μL의 크립테이트 항체를 950 μL의 검출 완충액과 혼합한다. 이어서, 두 희석된 항체를 함께 혼합한다.

[3327] 5. 3.4 μL의 항체 완충액을 빈 검정 플레이트의 웰에 분주한다. 플레이트를 밀봉하고, 플레이트를 30초 x 1000 rpm으로 원심분리한다.

[3328] 6. 4℃ 용해 종료 시, 용해물 플레이트를 3분 x 1500 rpm으로 원심분리한다.

[3329] 7. Bravo를 사용하여 13.6 μL의 용해물을 세포 배양 플레이트로부터 검정 플레이트로 옮긴다. 이어서, 검정 플레이트를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션시킨다.

[3330] 8. 인큐베이션 종료 시, 플레이트를 30초 x 1000 rpm으로 원심분리한 후 Envision에서 플레이트를 판독한다.

[3331] pERK IC_{50}은 표 3에 보고하였고, 100 nM에서의 단일 지점 억제%는 표 4에 보고하였다.

[3332] [표 3]

[3333] 화학식 I의 예시적인 화합물에 의한 ERK의 KRas 매개 인산화의 억제(HTRF IC_{50} nM)

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
526	>10000	>10000							
527	>10000	>10000							
528	>10000	>10000							
529	>10000	>10000							
530	2771	4394							
531	>10000	>10000							
532	>10000	>10000							
533	1499	1967							
534	5812	1624							
535	1618	2192							
536	4551	3439							
537	2021	1178	1483						>10000
538	3	6	4	13	6	5	3		1626
539	129	179							
540	1	4	1	12	7	2	2		692
541	198	240		208	216	107			
542	>10000	2330							
543	>10000	1608	5952						>10000
544	455	79	25						>10000
546	1829	1012							

[3334]

[3335]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
547	49	263	16			51			7525
548	55	88							
549	328	208							
550	590	293	645	1372	423				>10000
551	2500	814	1465						>10000
552	9328	5299							
553	5156	1627							
554	2383	410			742				
555	>10000	>10000	4020						>10000
556	>10000	2513							
557	617	216	22	517	174	165			>10000
558	312	603			822				
559	105	20	5						9493
560	3097	724							
561	80	13	1	24	4	5	3		>10000
562	76	217	35	1065	496	438			>10000
563	>10000	>10000	>10000						>10000
564	>10000	>10000							
565	>10000	>10000							
566	760	138		72	130	47			
567	>10000	>10000							
568	62	33	2	29	19	17			1376
569	5112	444	69						>10000
570	1774	280	56		542				>10000
571	>10000	>10000							
572	>10000	4192							
573	12	15							
574	3420	1127	78						>10000

[3336]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
575	>10000	>10000	417						>10000
576		>10000							
577	8440	>10000							
578	294	258	1		467	125			>10000
579	155	369	37	1776	357	481			>10000
580	>10000	>10000	476						>10000
581	1367	1172	527						>10000
582	130	328							
583	5378	2498	312						>10000
584	231	981							
585	4611	2056							
586	94	85	25		65				3771
587	2072	3086	926						>10000
588	>10000	>10000							
589	1540	731							
590	505	833			494				
591	1541	245			357	138			
592	>10000	>10000	>10000						>10000
593	1227	391	293						>10000
594	2814	2294	2347						>10000
595	1573	1193							
596	>10000	2451							
597	4805	2356							
598	>10000	>10000							
599	>10000	>10000							
600	>10000	>10000							
601	376	300	26		344	133			>10000
602	5455	3870							

[3337]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
603	>10000	>10000							
604	81	71	2						425
605	1556	946							
606	>10000	>10000							
607	1738	1771							
608	>10000	>10000	>10000						>10000
609	1393	880	92						>10000
610	884	660		1010	1303	256	662		
611	4468	1948							
612	>10000	>10000							
613	>10000	>10000							
614	>10000	>10000							
615	7207	>10000	1529						>10000
616	3625	1135							
617	1553	763							
618	>10000	>10000							
619	3621	1807							
620	9681	6797							
621	>10000	>10000							
622	>10000	>10000							
623	>10000	>10000							
624	4030	3993	834						>10000
625	4739	2852	195						>10000
626	>10000	>10000							
627	>10000	4555							
628	3261	2809							
629	>10000	>10000							
630	>10000	4423							

[3338]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
631	3130	1599							
632	>10000	>10000							
633	>10000	>10000	>10000						>10000
634	>10000	6210	2980						>10000
635	>10000	>10000							
636	4193	1810							
637	>10000	>10000	>10000						>10000
638	930	1268							
639	1037	718							
640	5131	889	208						>10000
641	>10000	>10000							
642	>10000	>10000	2868						>10000
643	6	21	4	13	16	5	2		625
644	147	340	10	411	299	160			2616
645	4637	3720							
646	8484	>10000							
647	9344	>10000							
648	>10000	>10000							
650	1321	162	256	2411	847				>10000
651	1465	1791	546						>10000
652	2279	1392							
653	>10000	>10000							
654	1413	1792							
655	>10000	>10000							
656	1896	2378	943						3243
657		2660							
659	>10000	>10000							
660	8033	>10000							

[3339]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
661	>10000	>10000							
662	837	274	57						>10000
663	3654	936							
664	567	351	5		152				>10000
665	1242	3125							
666	184	320	18		207				>10000
667	6148	6053							
668	>10000	>10000							
669	>10000	4511							
670	2	5	2	53	9	17	1		4685
671	28	6	7						4108
672	469	1262			541				
673	115	21							
674	9	21	6	191	30	69	2		>10000
675	9493	2039							
676	996	5133							
677		4584							
678	>10000	>10000							
679	>10000	9493							
680	>10000	>10000							
681	>10000	>10000							
682	>10000	>10000							
683	>10000	>10000							
684	>10000	>10000							
685	245	1674	9	359	1089	188			>10000
686	>10000	8835							
687	>10000	>10000							
688	>10000	>10000							

[3340]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
689	>10000	>10000							
690	81	37	16						7622
691	>10000	>10000							
692	>10000	7028							
693	>10000	>10000							
694	985	605							
695	1110	2692							
696	690	948	123						>10000
697	1865	4749							
698	87	68	17	188	141	72			4151
699	2	6		14	2	5	3		
700	412	948	4	784	468	348	209		1318
701	101	476							
702	32	149							
703	342	982							
704	53	223							
705	598	1222							
706	45	83	9	85	112	39			2775
707	79	24	2						4412
708	>10000	>10000							
709	63	53	3						253
710	22	49	25		47				2608
711	121	196	21	247		109			6215
712	15	30	12			22			2708
713	73	59	22			102			3585
714	26	89	95	760		193			>10000
715	97	153	43		344				3623
716	39	273	9						1019

[3341]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
717	22	44	3	84	47	30			1816
718	17	43	2	58	37	29			1096
719	7	23	1	23	7	8			518
720	19	47	6						1756
721	15	28	2	48	19	12			956
725	>10000	>10000							
726	>10000	>10000							
727	>10000	>10000							
728	2512	2512	>10000						>10000
729	>10000	>10000							
730	>10000	>10000							
731	>10000	>10000							
732	>10000	>10000							
737	420	79	9						7192
738	5962	1510							
739	>10000	>10000							
740	2626	3160							
741	>10000	>10000							
742	1595	292	624	1794	2608				>10000
743	3693	1099							
744	2726	5730	>10000						>10000
745	867	701	511	1712	815	516	185		4278
746	2257	1344							
747	3848	1265							
748	788	275							
749	1405	246							
750	1905	1675							
751	5218	3827							

[3342]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
752	55	53							
753	69	83	14						3082
754	747	516							
755	>10000	>10000							
756	>10000	>10000							
757	9835	>10000							
758	1273	1784							
759	>10000	>10000							
760	>10000	>10000							
761	4321	1278	>10000						>10000
762	704	220	139	134	234	327	40		2550
763	1247	498							
764	>10000	>10000							
765	5910	2910							
766	>10000	>10000							
767	193	87	32	216	76	64			>10000
768	434	275	22	397	708	184	38		>10000
769	510	567	226	1240	2188	661	88		>10000
770	444	654	5	3437	3332	1717	258		>10000
771	1370	897							
772	2234	2667							
773	7	8	4	18	8	10	3		2676
774	852	138	123	506	924	434	121		2344
775	>10000	>10000							
776	18	61	16	75	18	29	18		9009
778	84	45							
779	>10000	9387							
780	784	340		557	412	246	33		

[3343]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
781	8947	>10000							
783	52	187	19						9777
785		>10000							
786	4957	2821							
787	1668	2079							
788	73	211	13						2844
789	32	116	6						1747
791	1	2	0.1	2	1	1	1	1	80
792	4	32	2	13	9	4	8		744
793	3	3	0.3	9	1	2	1		246
794	32	27	1	26	12	6	5		37
795	2	11	4	130	41	28	4		4793
796	21	12	2	37	7	8	5		
797	1	4	0.0	10	3	3	1		296
798	17	19	0.3	25	3	4	3		946
799	7	20	0.9	30	9	8	4		988
800	6	3	0.3	13	3	3	1		587
801	3	12	0.1	15	7	4	1		117
802	>10000	>10000	>10000	>10000	12	>10000	32		>10000
805	13	29	1	24	23	10	8		812
806	2	364	19	129	139	107	43	29	
807	32	14	3						125
808	3068	1687	653						>10000
809	871	809	57	1506	2560	918	228		>10000
810	>10000	4982	110						>10000
811	149	68	37						5667
812	743	363	68	324	922	166	177		>10000
813	1077	2548							

[3344]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
814	485	402	176						>10000
815	32	28	22						2292
816	>10000	>10000							
817	188	43	50						5106
818	135	347	61	345	212	167	121		>10000
824	165	174	167	502	143	136	69		>10000
825	180	56	36	369	83	98	50		5916
826	12	51	7	74	44	30	9		2394
827	67	242	41	180	159	92	68		>10000
828	>10000	>10000							
829	>10000	>10000							
830	272	267	188						7859
831	331	1081	13						>10000
834	3447	1138	87	1204	2753	797	186		>10000
835	146	72	20	137	192	72	31		1621
836	386	231	19	119	69	32	22		9789
837	4	23	3	45	11	14	6		2994
838	508	1030	222						>10000
840	575	299	38	239	422	145	180		>10000
842	479	97	1	41	56	20	9		>10000
843	6226	5295	55	305	2512	162	478		>10000
844	3329	2902	198						>10000
845	1566	1146	64	159	1191	80	241		3462
846	4473	2852	102	572	2678	238	746		>10000
847	4515	1642	270	1427	1820	582	494		>10000
848	2063	896	100	496	809	275	310		>10000
849	3093	1000	189	1779	1271	802	286		>10000
850	1454	2282	4	171	862	83	150		>10000

[3345]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
851	1210	932		475	397	159	264		
852	35	109	5	38	68	42	12		923
853	33	67	1	36	39	23	10		1071
854	20	48	6	40	36	21	11		3691
855	>10000	>10000							
857	967	352	6	410	611	144	369		>10000
858	138	375	3	21	19	7	43		>10000
859	>10000	5479	56	1259	>10000	892	1135		>10000
860	2601	1118	7	600	2763	395	455		>10000
861	1453	592	1	254	1339	173	45		>10000
862	6213	3704	196	2873	7210	1107	1683		>10000
863	>10000	4002	208	3887	>10000	1992	1365		>10000
864	>10000	>10000							
865	7701	>10000							
867	>10000	3410							
868	17	24	21	53	61	22	12		3417
869	3597	4522	290	1204	2761	271	922		>10000
870	51	98	18	49	66	25	10		1300
872	328	1206		636	581	318	197		
873	93	408	198	325	135	194	149		>10000
874	12	81	22	48	22	21	16		2070
875	>10000	>10000		>10000	>10000	>10000	>10000		
876	661	1557	112	1132	1036	561	234		>10000
877	79	189	104	176	92	86	40		2153
878	43	83	16	186	125	53	52		4002
879	12	35	1	65	30	25	14		889
880	153	196	24	520	176	176	100		>10000
881	>10000	>10000	>10000						>10000

[3346]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
882	677	1295	521	7114	>10000	4464	429		>10000
883	1167	252	94	772	822	211	95		>10000
884	3182	2807							
885	14	39	5	16	30	8	7		1325
886	40	135	22	59	73	27	18		2563
887	>10000	>10000	1241	>10000	>10000	7041	2535		>10000
889	600	129	55	188	365	134	24		>10000
890	>10000	>10000		>10000	>10000	>10000	>10000		
891	621	295	73	568	658	150	382		>10000
892	2177	1630	174	992	2141	382	960		>10000
893	2098	3019							
895	27	119	11	79	73	42	11		905
896	6	2			1		1		
897	32	12			5		3		
898	250	836	196	1012	355	252	56		>10000
899	5367	4412		6694	3534	1291	1414		
900	213	240	3	504	136	96	82		>10000
901	2449	2416	19	1401	873	368	623		>10000
904	30	121	4	167	112	53	21		2510
905	4146	7438	1142	6306	2610	1347	2705		>10000
907	2045	922	137	1577	827	590	325		>10000
908	5796	2306		1731	1627	630	707		
909	5161	1312							
910	8165	1670							
911	526	527	17	231	226	108	114		>10000
912	2308	3312	504	1829	2822	2052	800		>10000
913	580	571		211	246	112	146		
914	2382	1041					461		

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
915	94	74	14	60	51	36	9		1552
916	>10000	>10000					8968		
917	149	223		151	233	198	54		
918	3	17	1	12	4	5	3		490
919	14	43	3	37	19	10	14		2480
920	77	42	4	44	19	15	12		2056
921	92	86	0.4	309	68	75	33		7628
922	1380	576							
923	365	125	9						>10000
924	262	118	14						>10000
925	826	302	9						>10000
926	66	29	0.7						2999
927	468	202	17						>10000
928	74	33	3						2841
929	60	163	17	137	84	41	14		397
930	13	4	0.0		3		1		
931	58	59	0.9	72	17	15	5		2282
932	139	225	3	130	69	33	23		
933	29	70	11	526	202	287	18		
934	11	6	0.2		7		1		
935	70	73							
936	17	25	2	262	71	104	11		
937	116	116	1	88	55	36	12		
938	9	4	0.2	7	3	4	1	1	
939	32	28	0.1	27	11	18	5		
940	42	72	2	43	33	17	10		
941	1	2	0.1	3	2	2	1	1	
942	2	1		1	1	1	0.4	1	

[3347]

실시예 번호	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
943	32	50	0.4		27		4		
944	2	6	0.0	6	6	3	1	1	
945	79	29	0.2	40	46	29	12		
946	8	847		628	984	494	212	229	
947	157	352	4		119		29		

[3348]

[3349] [표 4]

[3350] 화학식 I의 예시적인 화합물에 의한 ERK의 KRas 매개 인산화의 억제(100 nM에서 HTRF %)

실시예 번호	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
530			18	6	15	-6
533			8	-7	27	8
534			-6	-9	-19	-6
535			16	-8	-9	-3
536			-9			9
537			29			2
538			100			86
539	7	1	37	18	50	13
540	101	88	97	103	108	95
543			-1			5
544	-13	30	46	67	59	5
547				20	33	
548			38	59	38	29
549				3	-6	
553			0	3	0	6
559			89	98	75	55

[3351]

[3352]

실시예 번호	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
560	5	8	10	4	15	12
561	30	74	99	99	103	63
570			38	69	26	26
573			92	94	62	53
574			19			18
576	1	-2	-3			-15
581			-24			21
582			3	15	32	13
584	-20	-18	11	15	14	3
586			56			42
587			6			-12
593			0			-4
595			12	-1	3	-9
604	53	47	69	94	27	64
605			7	3	20	-12
607			62	9	34	24
610			31	1	10	-5
643			100			87
645			4			6
646	-12	-6	-9	2	-24	-9
657	-24	19	-18	27	-2	-9
660				-20	-41	
662				22	22	
666			59			24
671			60	98	60	35
673	8	53	8	88	43	16

[3353]

실시예 번호	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
674			63	97	74	17
676			11	-4	19	4
677	-8	2				
690			37	79	4	20
694			-3	9	-8	-10
695			-2	-1	16	13
696			21			5
697			19	5	-4	1
699			95	101	80	82
700			96	103	83	86
701			15	6	20	0
702	56	7	61			37
703			4	-10	47	0
704	25	21	40	47	26	19
705	6	3	0	34	29	-3
707			84	88	71	47
709			88	101	62	65
710			66			37
711				78	43	
712				95	52	
713				60	25	
714				73	16	
715			42			8
716			56	71	37	34
720	70	43	80	85	64	51
733	-27	-10		-2	7	

실시예 번호	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
734	-18	-3	-3			-13
735	14	-31	5			-2
736	-3	-4		5	2	
737			27	8	17	39
746			2	-17	-19	10
747			-6	-6	4	5
748			-6	5	-7	21
749			-3	-5	15	20
750	-1	1	16	15	-1	2
751	-2	-50		-17	-10	
752	27	31	44	76	31	32
753			42	76	2	23
757				10	2	
758			9	23	11	20
761			11			-13
762			22			36
763			13	-25	-11	5
765	-6	-13		-5	28	
768			23	59	30	8
770			-1	12	-1	10
772			19	-4	22	3
773			96	99	97	90
776				84	60	
778	16	36	74	64	69	49
780	-12	30	-8	42	21	-2
781				10	-24	

[3354]

실시예 번호	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
782	5	-11				
783	47	12	47	62	34	31
784	19	0	9			9
785	-6	2	0	9	8	5
786	1	15	8	-3	19	0
787	23	33	11	8	14	9
788	45	41	47	75	38	33
789	77	43	76	97	57	55
790	9	15				

[3355]

[3356] 본 발명은 이의 특정 구현예와 관련하여 설명되었지만, 이는 추가 수정이 가능하며 본 출원은 일반적으로 본 발

명의 원리를 따르며 본 발명과 관련된 기술분야 내에서 알려진 또는 관례적인 실시의 범위 내에 있는 본 개시내용으로부터의 이러한 이탈을 포함하여, 본원에서 앞서 제시된 필수 특징에 적용될 수 있는 바와 같은 본 발명의 임의의 변형, 용도 또는 적응을 포괄하도록 하고자 하며, 첨부된 청구항의 범주에서 다음과 같음을 이해할 것이다.