(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048579
(43) 공개일자 2025년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *C07D 491/08* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7008190
(22) 출원일자(국제) 2023년08월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/072298
(87) 국제공개번호 WO 2024/040109
국제공개일자 2024년02월22일
(30) 우선권주장
63/371,567 2022년08월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
펑크, 브라이언 에드워드
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
웅우, 케홍
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 **KRAS 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 KRAS 억제제를 제공한다. 이 화합물을 사용하여 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 491/08 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)

(72) 발명자
시루데, 프라빈 에스.
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
판다, 마노란잔
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
잘라감, 프라사다 라오
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드 3 비오콘 파크 내
난다, 락스미 나라얀
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드 3 비오콘 파크 내
발리가르, 비슈에슈아라이아
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드 3 비오콘 파크 내
세샤드리, 발라지
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드 3 비오콘 파크 내
수사이라즈, 엑셀 메를린
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드 3 비오콘 파크 내
팔코비츠, 막시밀리안 다비드
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
차토파드히야, 아미트 쿠마르
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드 3 비오콘 파크 내
라카라주, 시리쉬 카우시크
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내

(30) 우선권주장
63/378,352 2022년10월04일 미국(US)
63/384,884 2022년11월23일 미국(US)
63/476,436 2022년12월21일 미국(US)
63/482,229 2023년01월30일 미국(US)
63/493,037 2023년03월30일 미국(US)
63/498,576 2023년04월27일 미국(US)

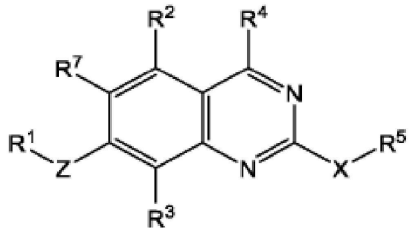
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]

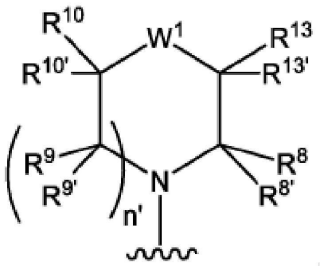


[식에서,

Z는 결합, O, NR^e, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, C_2-C_4알키닐옥시, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알콕시, C_3-C_8시클로알킬(1, 2, 또는 3개의 할로기로 임의로 치환됨), 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^2, R^3, 및 R^7은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는 $-NHR^{50}$ 또는  이고,

여기서,

R^{50}은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

n'은 0, 1, 2, 또는 3이고;

R^8, $R^{8'}$, R^9, $R^{9'}$, R^{10}, $R^{10'}$, R^{13}, 및 $R^{13'}$은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

R^8 및 R^9는 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^8 및 R^{10}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^8 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^9 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^{10} 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^8 및 $R^{8'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^9 및 $R^{9'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{10} 및 $R^{10'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{13} 및 $R^{13'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하고(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨);

W^1은 $CR^{11}R^{12}$, NR^{17}, $NR^{15''}C(O)$, $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$, O, SO_2, $SO_2NR^{15'}$, 또는 $P(O)CH_3$이고, 여기서,

n은 0 또는 1이고;

R^{11} 및 R^{12}는 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 디메틸포스피노, 디메틸설폰아미드, 할로, 하이드록시, 및 메틸설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^{11} 및 R^{12}는 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 4 내지 6원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{11} 및 R^{13}은 이들이 부착된 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 임의로 함유하고, 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{13} 및 R^{15}는 함께 CH_2를 형성하고;

$R^{15'}$은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬이고;

$R^{15''}$은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

R^{17}은 C_1-C_3알킬카보닐, C_3-C_6시클로알킬카보닐, 할로C_1-C_3알킬카보닐, 메틸설포닐, 및 테트라하이드로피라닐카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_3-C_6시클로알킬 및 테트라하이드로피라닐은 시아노, 할로, 및 하이

드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 추가로 임의로 치환됨); 또는

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, C_1-C_3알킬카보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨].

청구항 2

제1항에 있어서, R^7은 클로로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

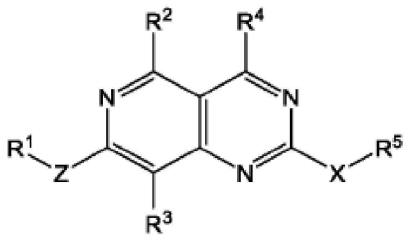
청구항 3

제1항에 있어서, R^7은 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 II]

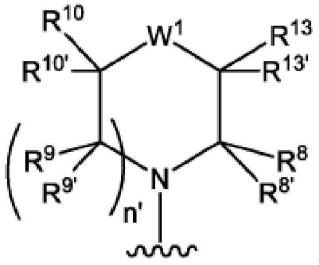


[식에서,

Z는 결합, O, NR^e, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, C_2-C_4알키닐옥시, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알콕시, C_3-C_8시클로알킬(1, 2, 또는 3개의 할로기로 임의로 치환됨), 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



R^4는 $-NHR^{50}$ 또는 이고,

여기서,

R^{50}은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

n'은 0, 1, 2, 또는 3이고;

R^8, $R^{8'}$, R^9, $R^{9'}$, R^{10}, $R^{10'}$, R^{13}, 및 $R^{13'}$은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

R^8 및 R^9는 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^8 및 R^{10}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^8 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^9 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^{10} 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

R^8 및 $R^{8'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^9 및 $R^{9'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{10} 및 $R^{10'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형

성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{13} 및 $R^{13'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하고(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨);

W^1은 $CR^{11}R^{12}$, NR^{17}, $NR^{15''}C(O)$, $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$, O, SO_2, $SO_2NR^{15'}$, 또는 $P(O)CH_3$이고, 여기서,

n은 0 또는 1이고;

R^{11} 및 R^{12}는 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 디메틸포스피노, 디메틸설폰아미드, 할로, 하이드록시, 및 메틸설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^{11} 및 R^{12}는 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 4 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{11} 및 R^{13}은 이들이 부착된 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 임의로 함유하고, 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^{13} 및 R^{15}는 함께 CH_2를 형성하고;

$R^{15'}$은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬이고;

$R^{15''}$은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

R^{17}은 C_1-C_3알킬카보닐, C_3-C_6시클로알킬카보닐, 할로C_1-C_3알킬카보닐, 메틸설포닐, 및 테트라하이드로피라닐카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_3-C_6시클로알킬 및 테트라하이드로피라닐은 시아노, 할로, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 추가로 임의로 치환됨); 또는

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, C_1-C_3알킬카보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨].

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 -NHR^{50}이고, R^{50}은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $CR^{11}R^{12}$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 NR^{17}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $NR^{15''}$(C(O)인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 O인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 SO_2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

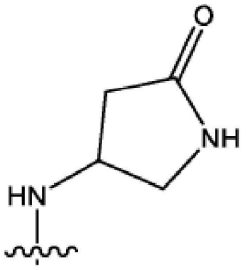
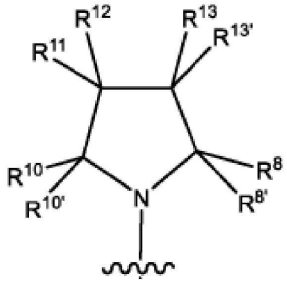
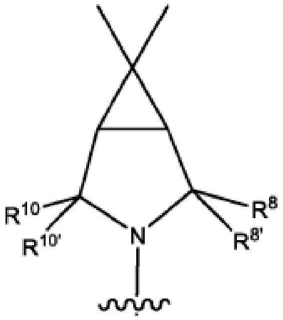
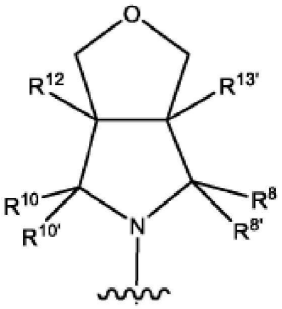
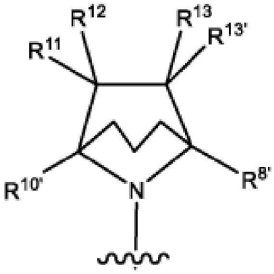
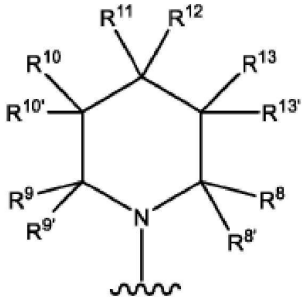
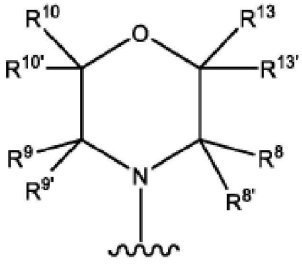
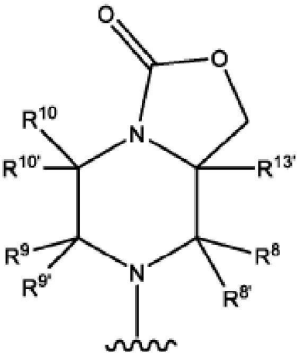
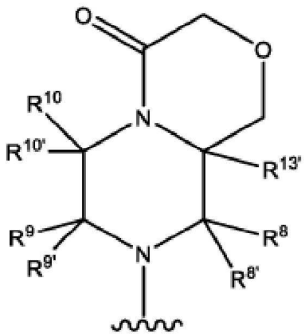
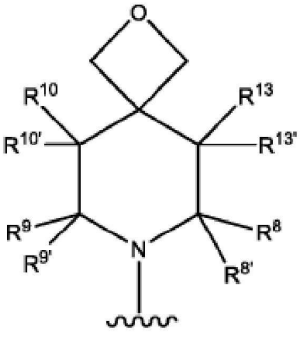
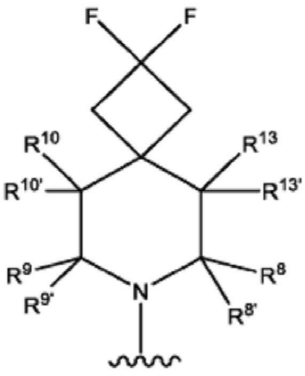
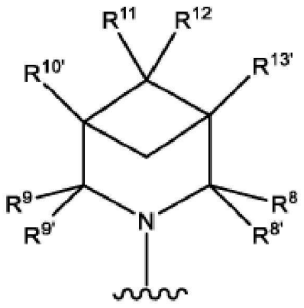
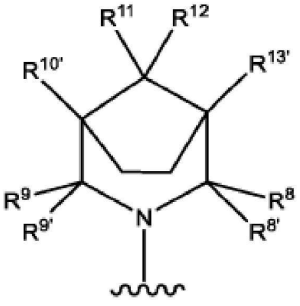
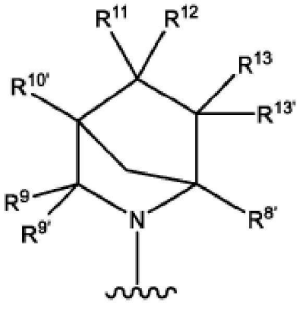
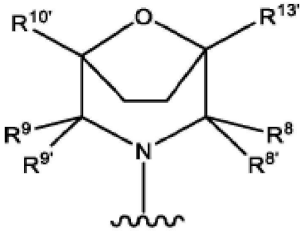
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $SO_2NR^{15'}$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

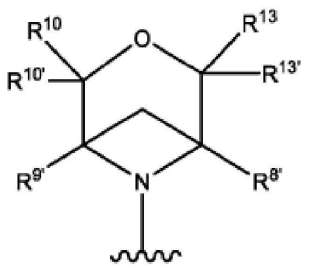
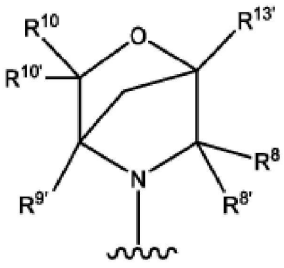
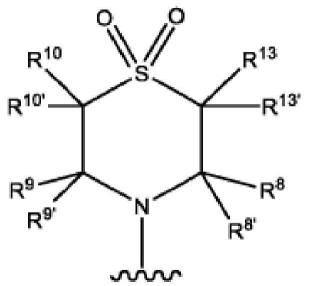
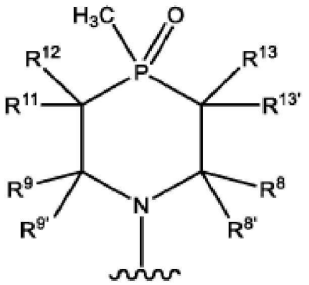
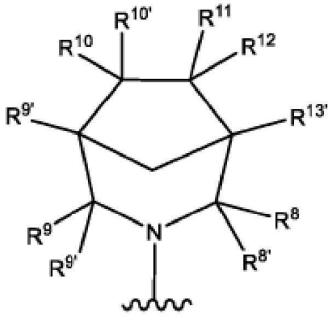
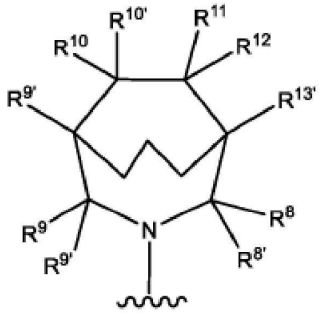
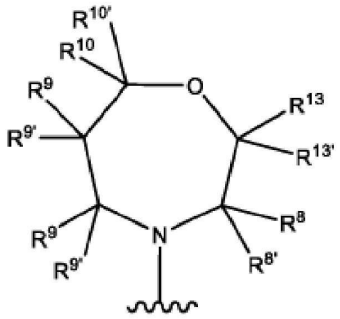
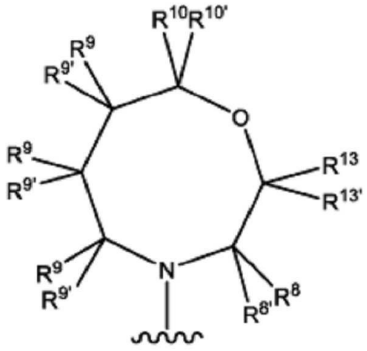
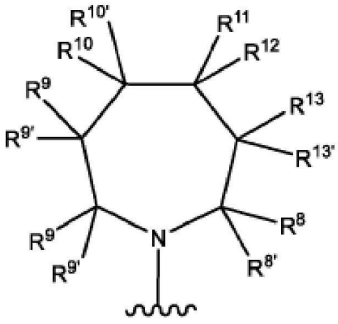
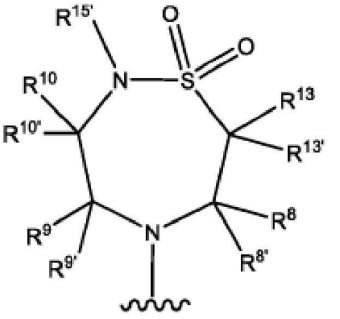
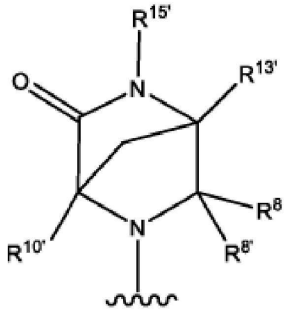
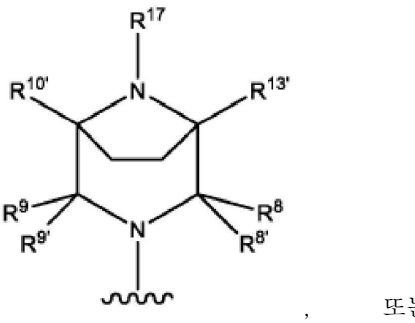
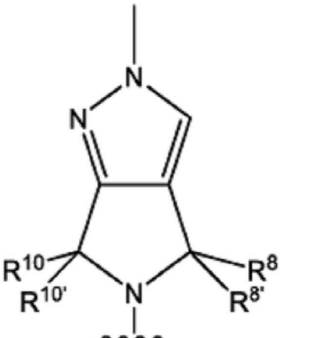
청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $P(O)CH_3$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는

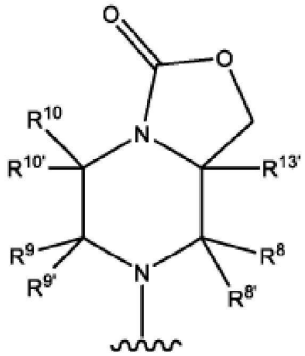
















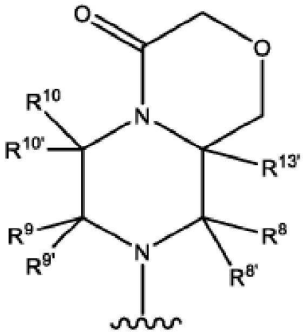

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

또는

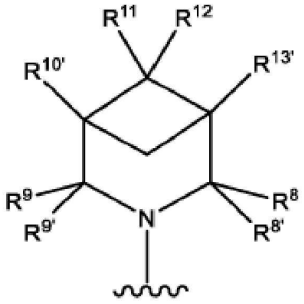
이고, 여기서 〰 는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

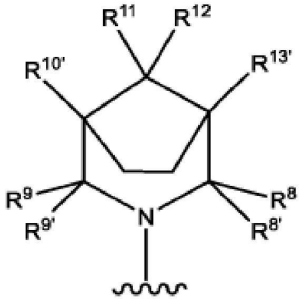
청구항 15

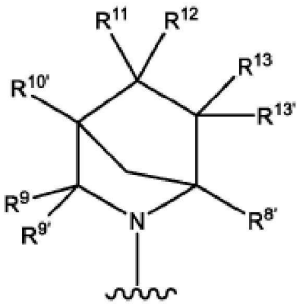
제4항 또는 제14항에 있어서, R^4는

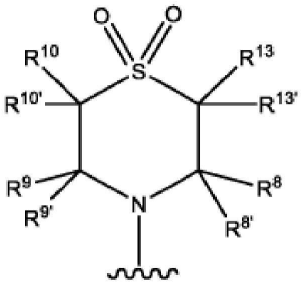


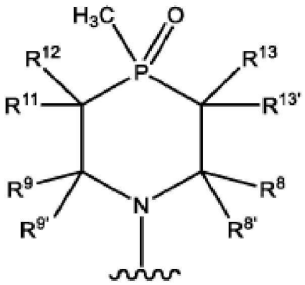
,


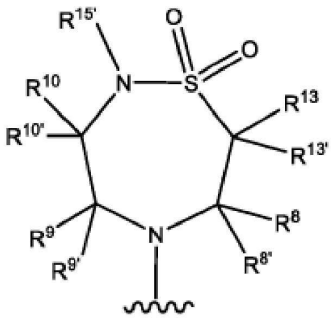
,


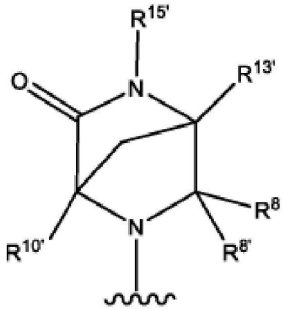
,


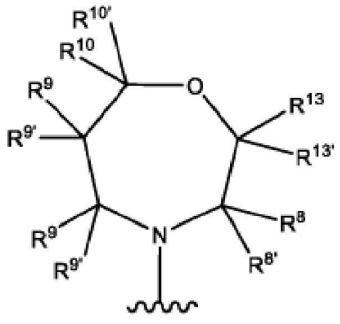
,


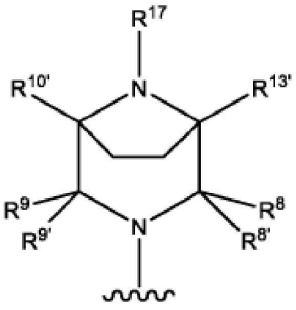
,


,


,


,


,


, 또는


이고,

여기서 〰 는 화학식 II의 코어에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

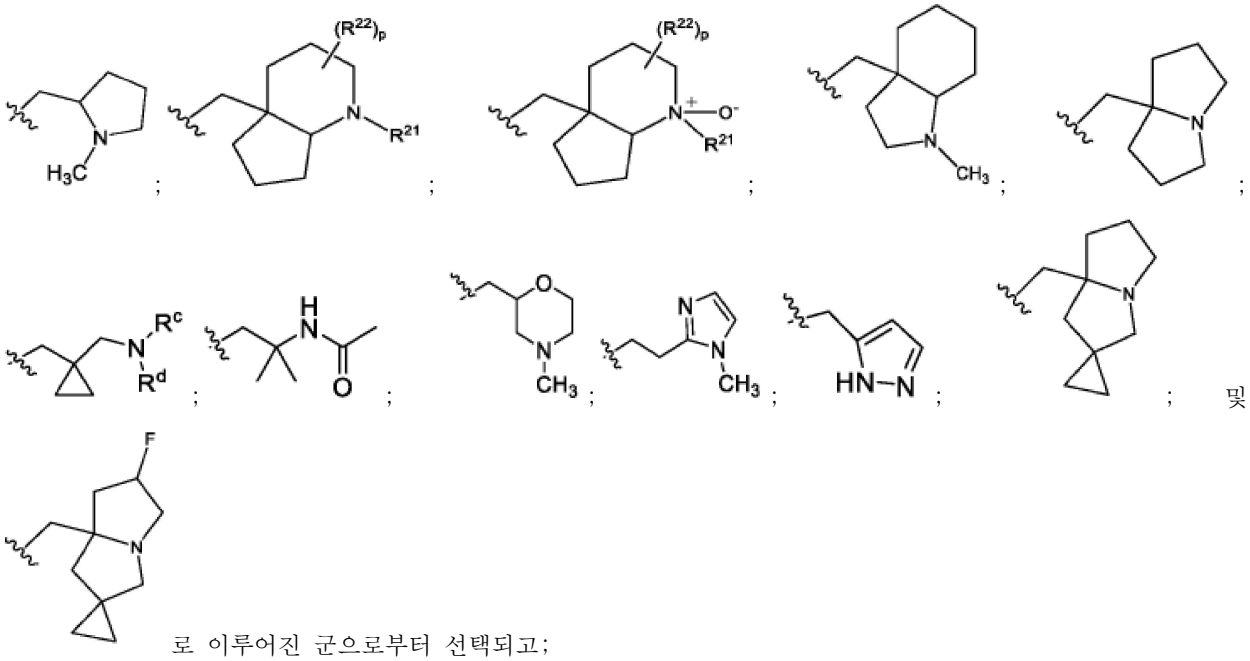
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

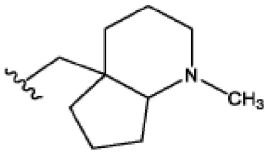
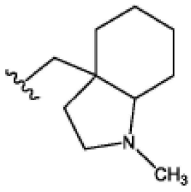
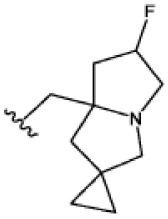
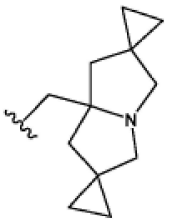
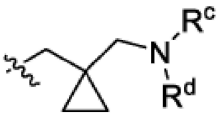
R^c 및 R^d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 10원 고리 단환식 또는 이환식 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환됨); 또는

R^c 및 R^d 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, 및 C_1-C_3알킬카보닐로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

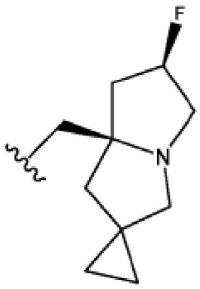
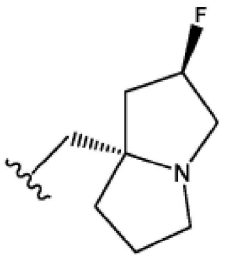
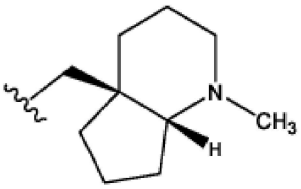
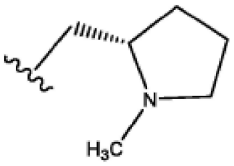
청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, 여기서 R^6은 3 내지 6원 단환식 고리 시스템, 8 또는 9원 이환식 융합 포화 고리 시스템, 10원 삼환식 포화 고리 시스템, 또는 12원 사환식 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1개 이상의 질소, 산소, 및/또는 황 원자를 임의로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 옥소, 및 (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고; (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 할로기로 추가로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

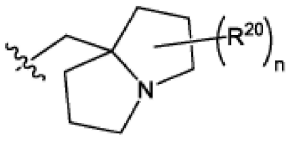
제19항 또는 제20항에 있어서, R^5는 ; ; ; ; 또는  이고, 〰 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 ; ; ; 또는  이고; 〰 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



이고;

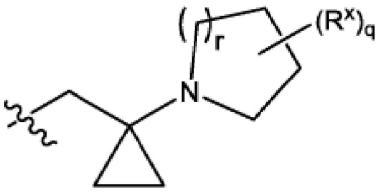
여기서 n은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^{20}은 할로이고;

〰 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는

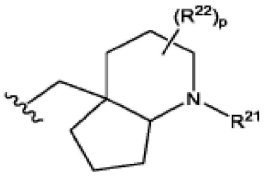


이고,

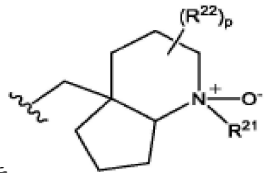
여기서 r은 1 또는 2이고; q는 0, 1, 또는 2이고; R^x는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되고, 〰는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



또는

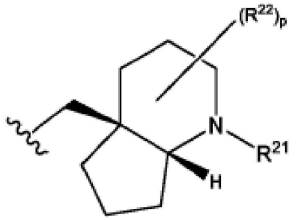


이고,

여기서 R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고; 〰는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



이고;

여기서,

〰는 X에 대한 부착점을 나타내고;

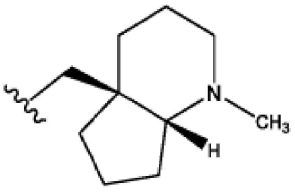
p는 0 또는 1이고;

R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고; 〰는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



이고;

여기서 ~~~ 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

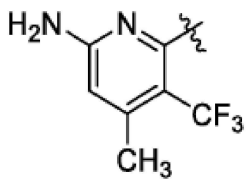
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

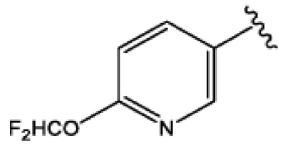
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 단환식 헤테로아릴 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 30

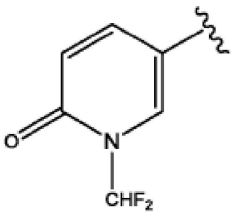
제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



,



, 또는



이고;

여기서 ~~~ 는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_5시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된 C_6-C_{10}아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, C_2-C_4알키닐옥시, 아미노, 시아노, 시아노C_1-C_3알콕시, C_3-C_5시클로알킬(1 또는 2개의 할로기로 임의로 치환됨), 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

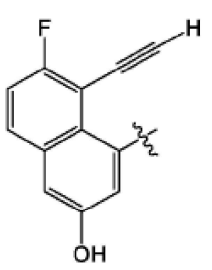
청구항 33

제1항 내지 제27항, 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 나프틸이고, 여기서 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되는, 화합물 또는 이의

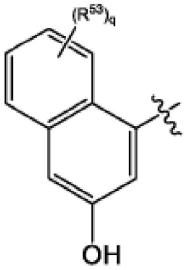
약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제29항, 및 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



또는



이고;

여기서 R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록시이고;

q는 0 내지 4의 정수이고; 〰 은 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

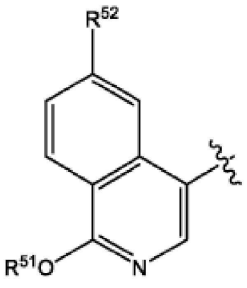
제1항 내지 제28항, 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 페닐이고, 여기서 페닐은 C_1-C_3알킬, C_3-C_5시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

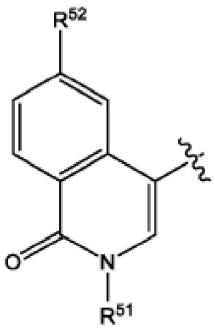
제1항 내지 제28항, 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 이소퀴놀리닐이고, 여기서 이소퀴놀리닐은 할로C_1-C_3알킬 및 할로C_1-C_3알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제36항에 있어서, R^1은



또는



이고;

여기서 R^{51}은 할로C_1-C_3알킬이고; R^{52}는 수소 또는 할로C_1-C_3알킬이고;

〰 는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제28항, 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 할로C_1-C_3알킬로 치환된 인돌릴인, 화합물 또는 이

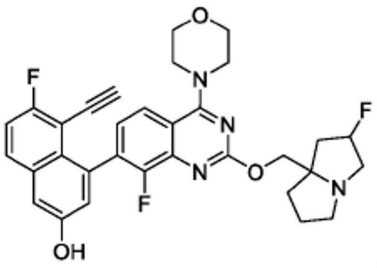
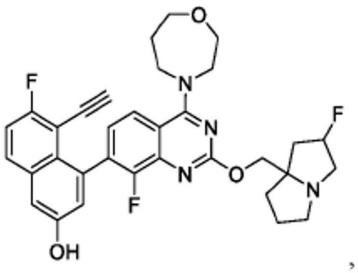
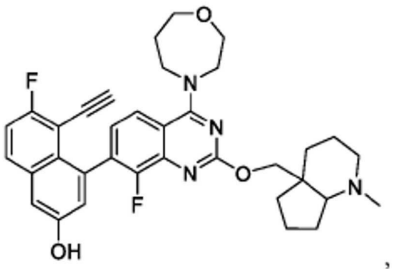
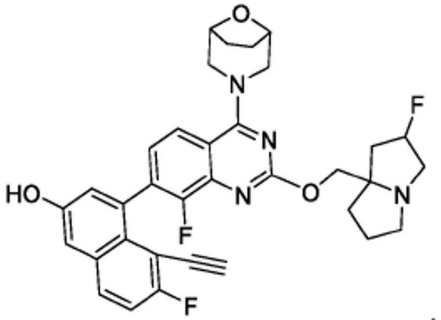
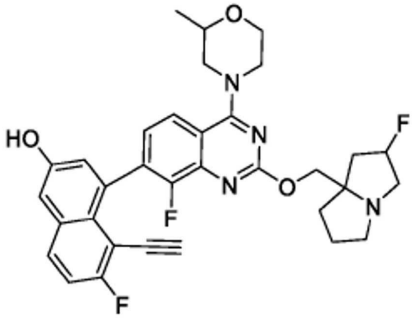
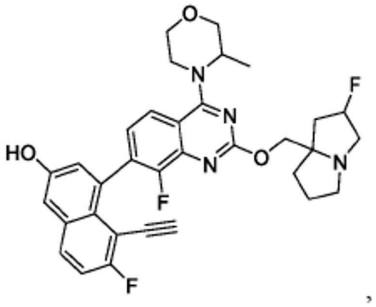
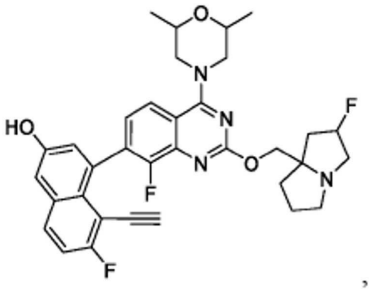
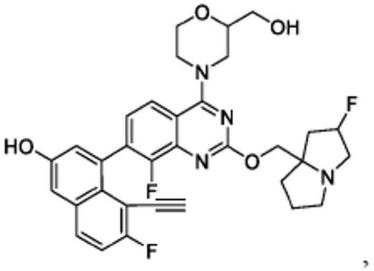
의 약학적으로 허용되는 염.

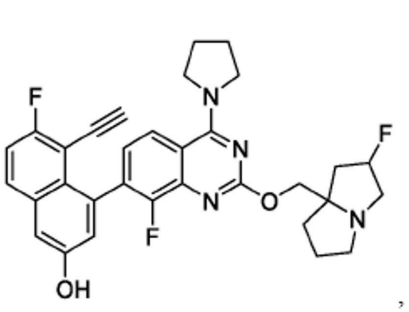
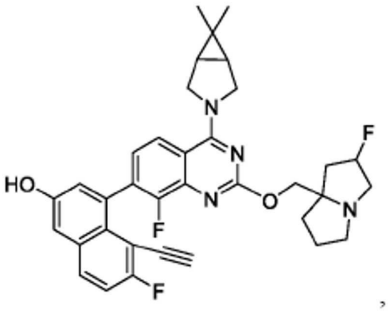
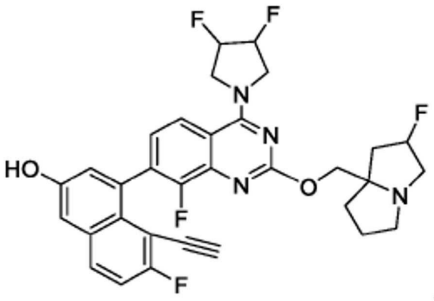
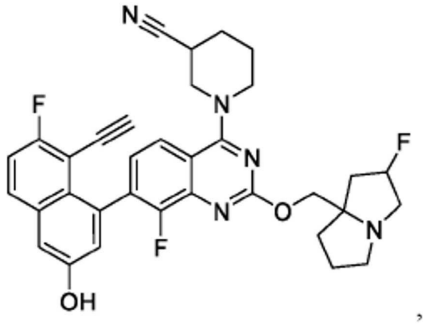
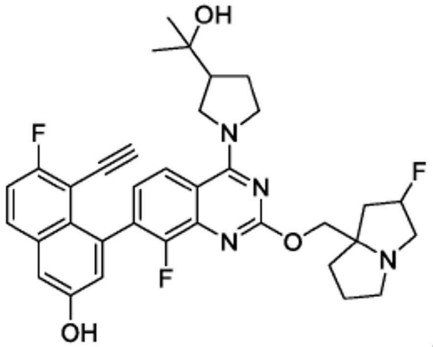
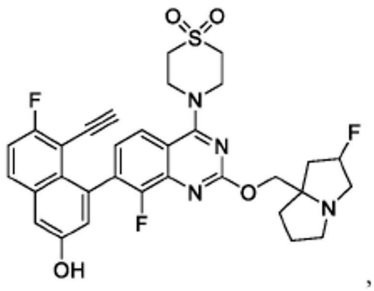
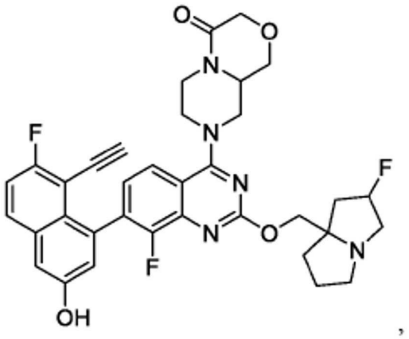
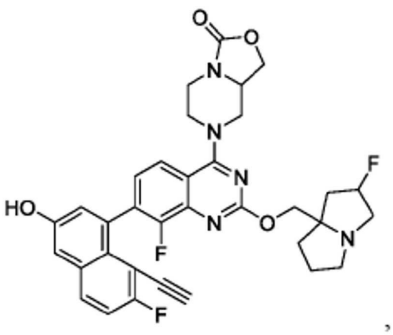
청구항 39

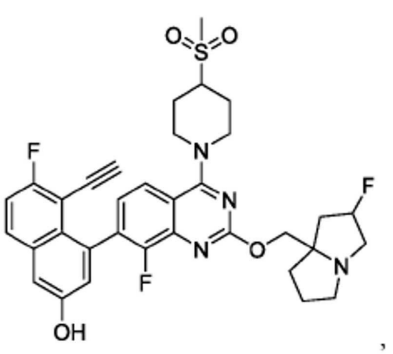
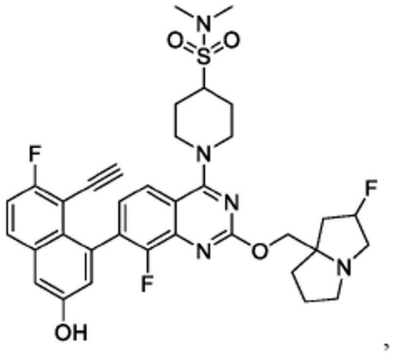
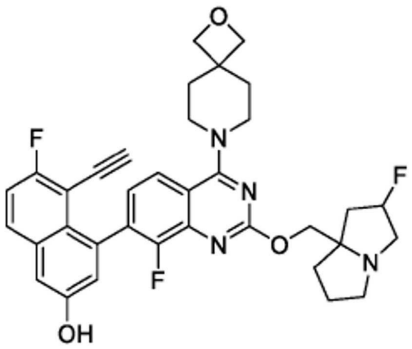
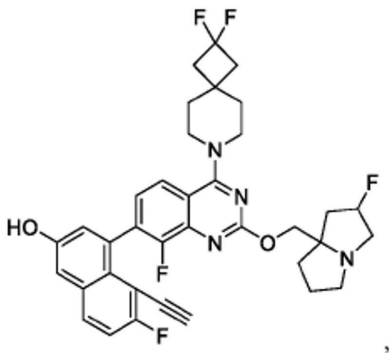
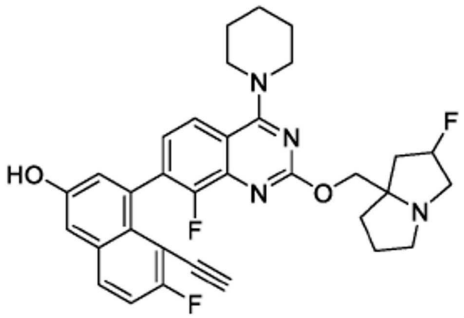
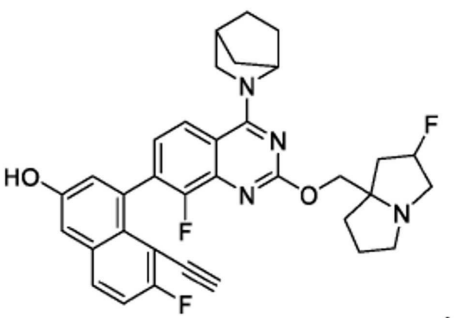
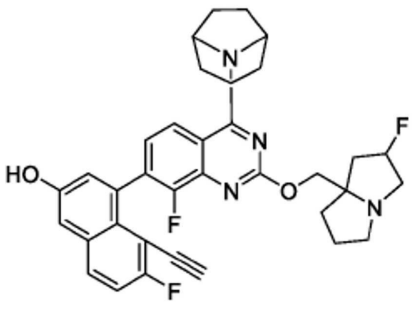
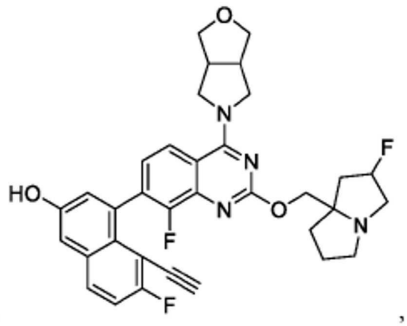
제1항 내지 제28항, 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알킬 및 할로로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 인다졸릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

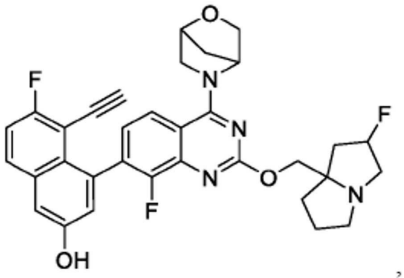
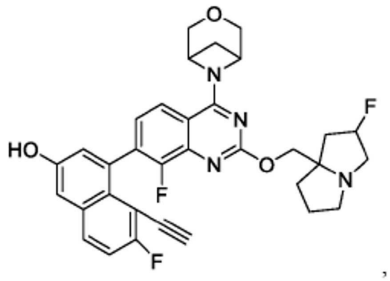
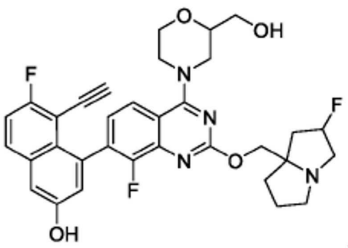
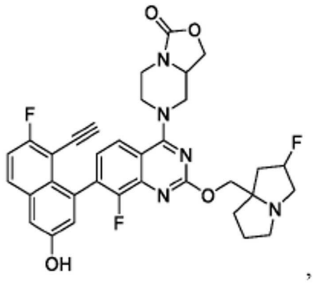
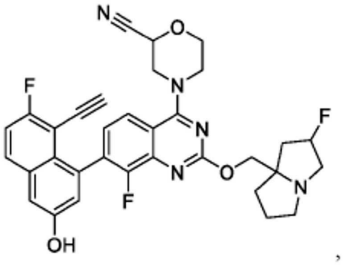
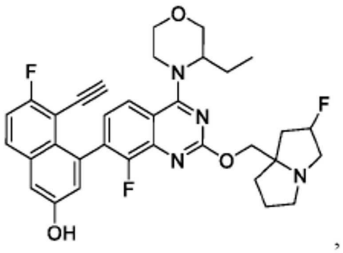
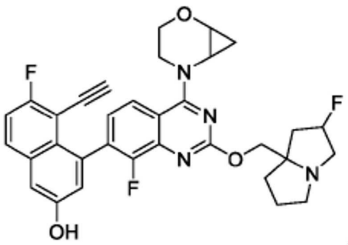
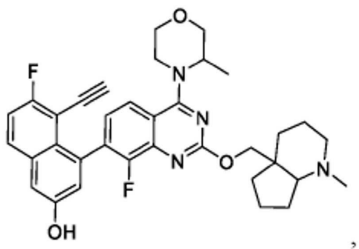
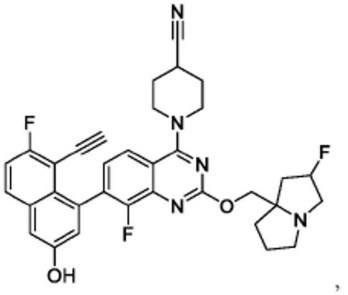
청구항 40

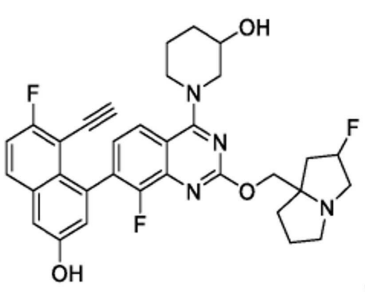
제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

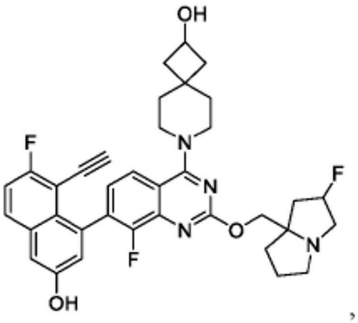
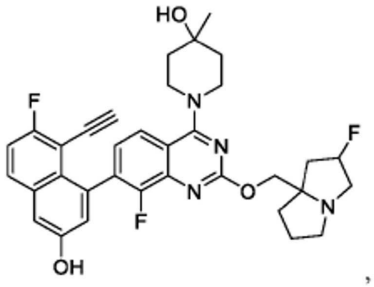
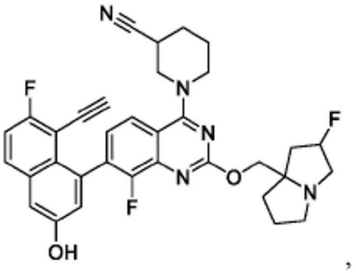
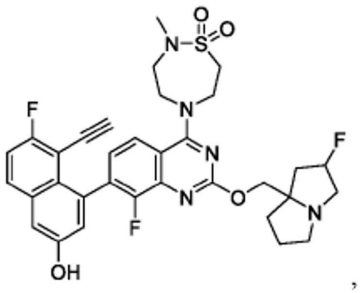
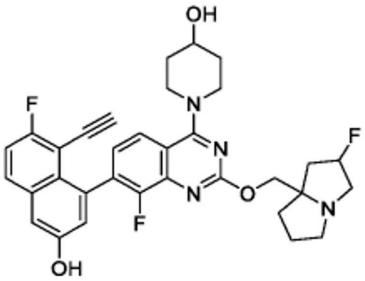
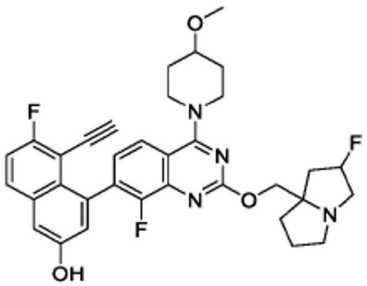
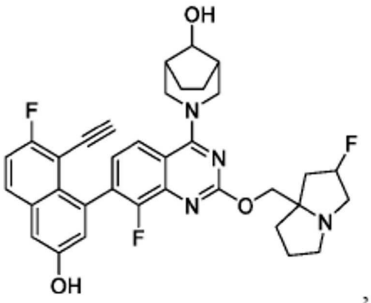
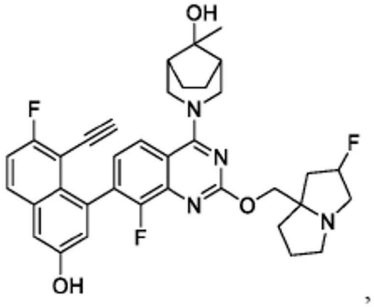

,

,

,

,

,

,

,

,

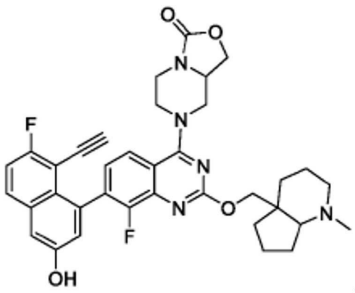
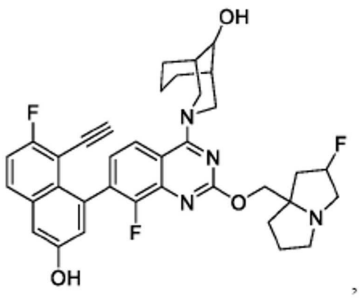
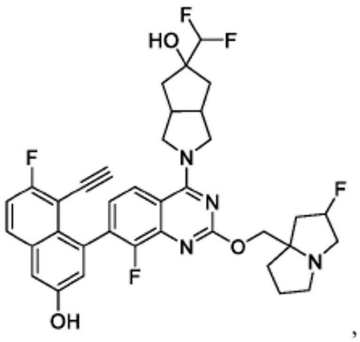
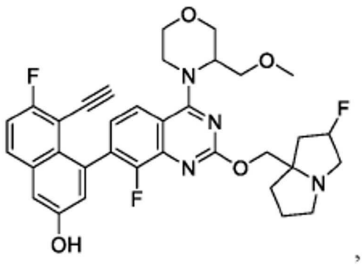
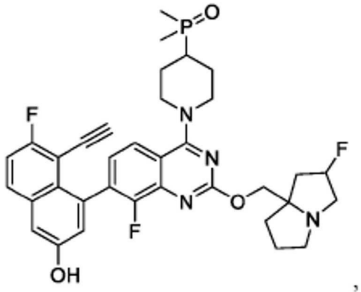
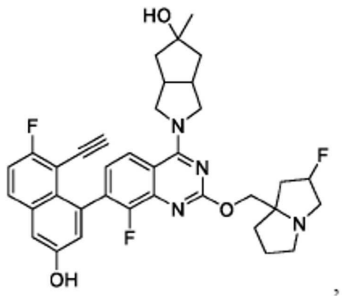
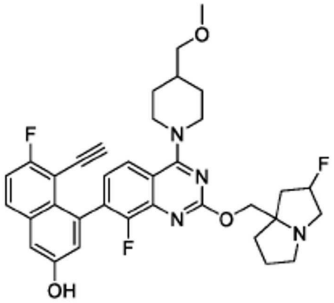
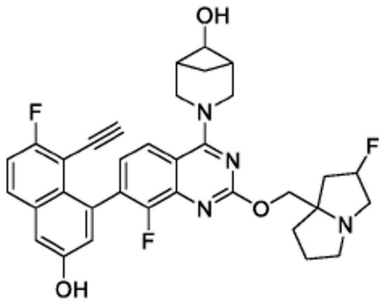
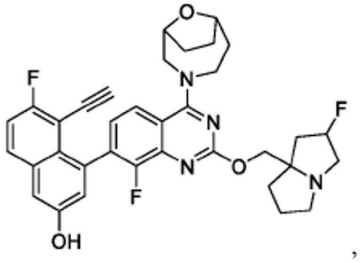

,

,

,

,

,

,

,

,

,

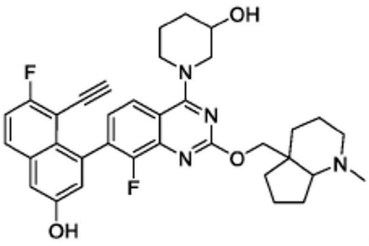
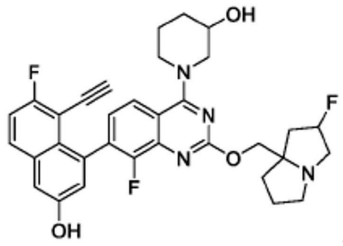
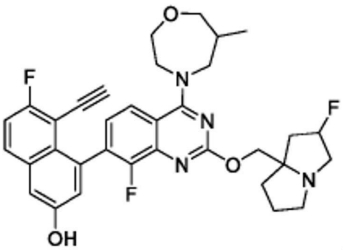
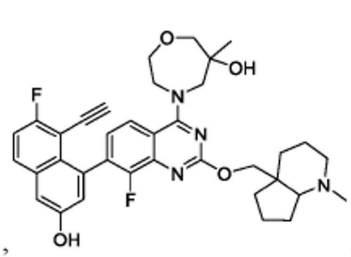
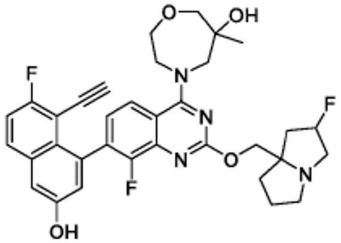
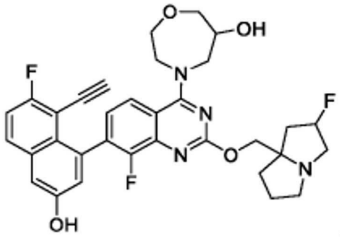
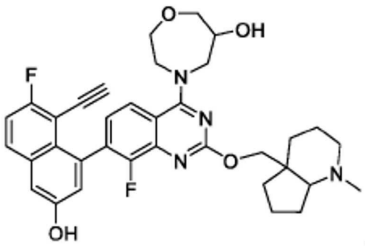
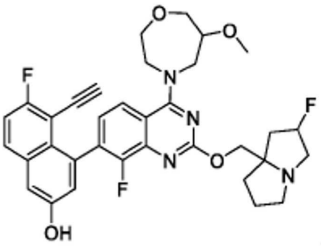
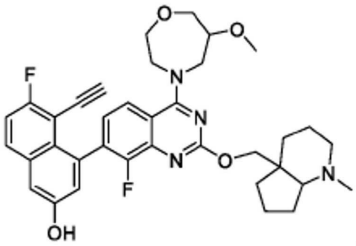
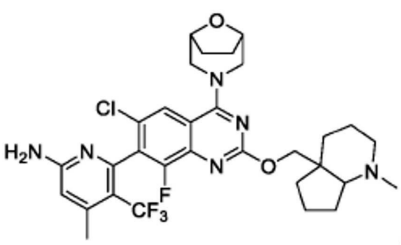
,

,

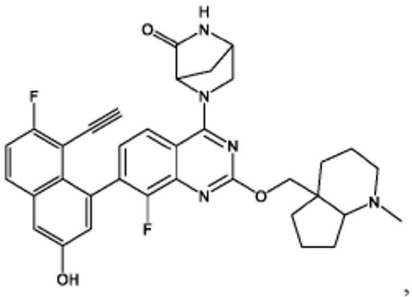
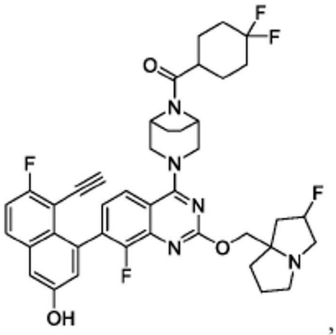
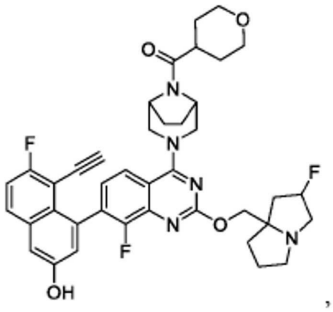
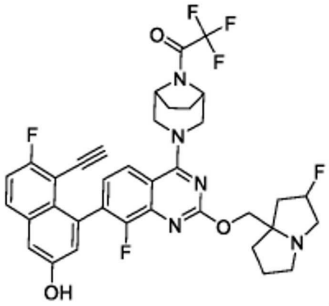
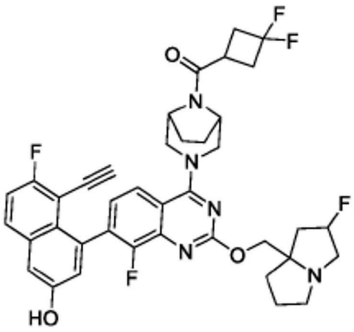
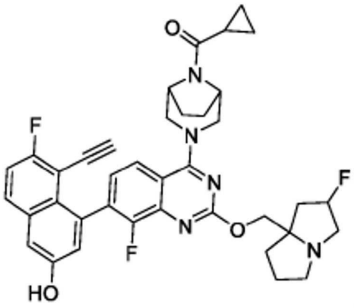
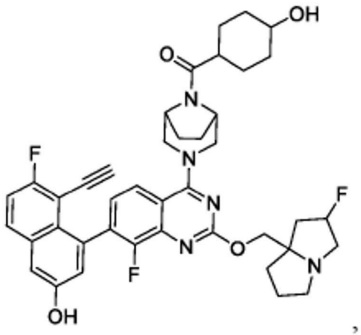
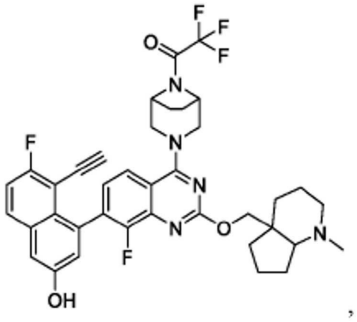
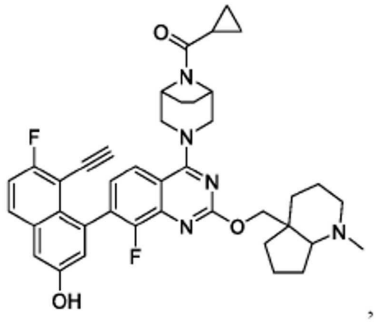
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

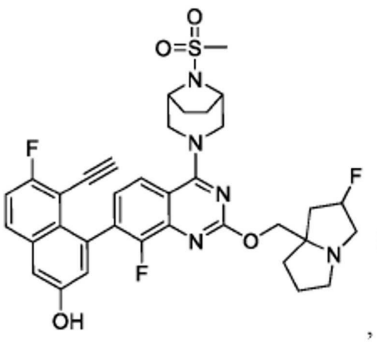
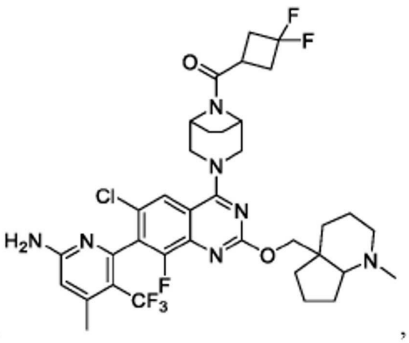
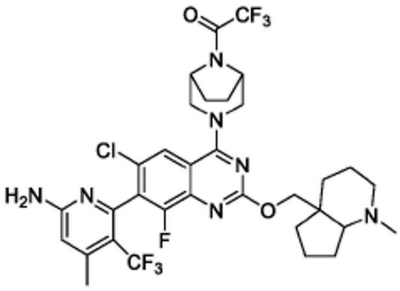
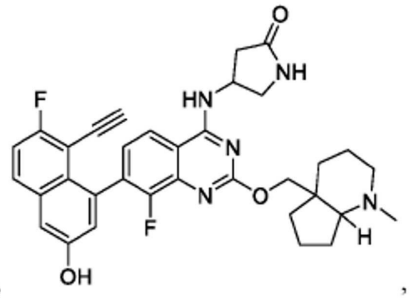
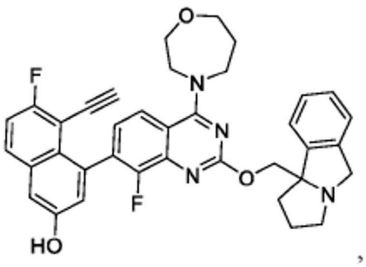
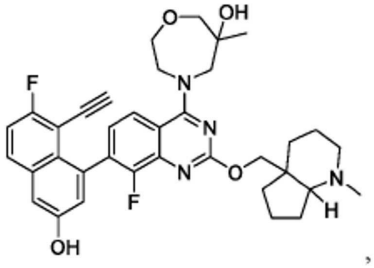
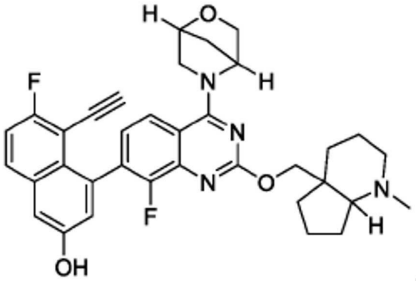
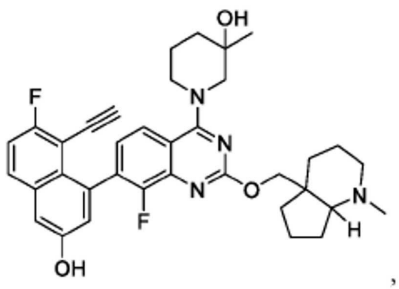

,

,

,

,

,

,

,

,

,

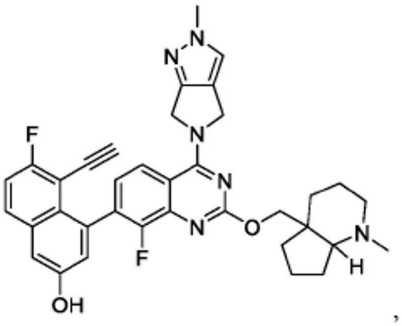
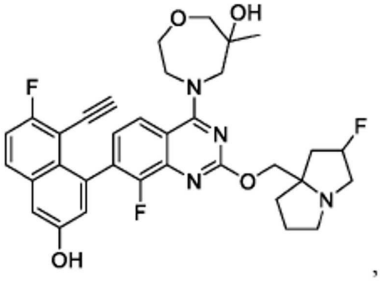
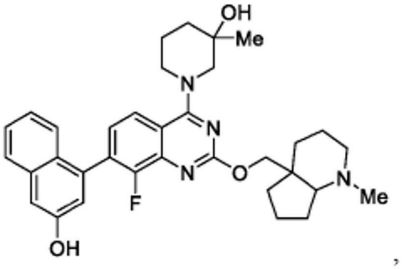
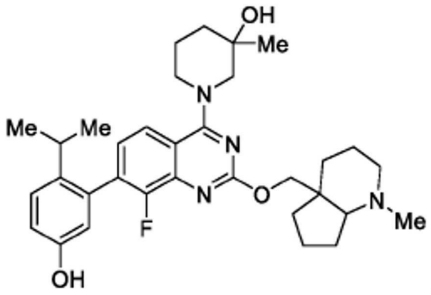
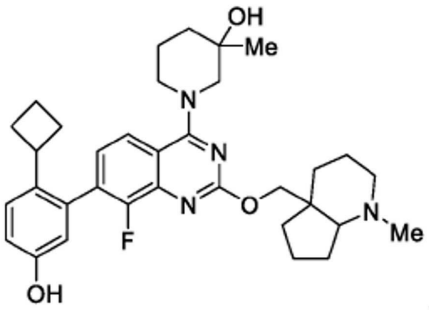
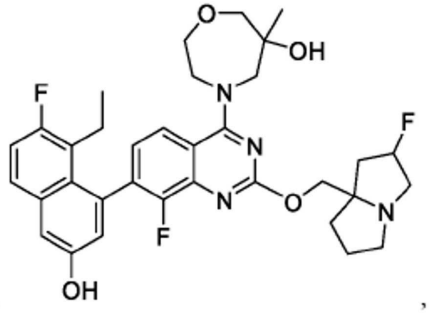
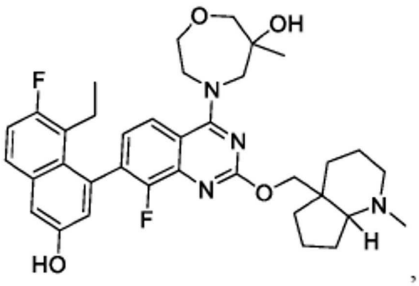

,

,

,

,

,

,

,

,

,


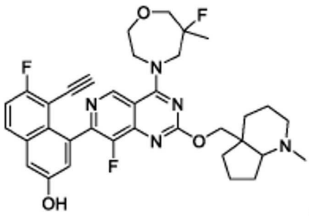
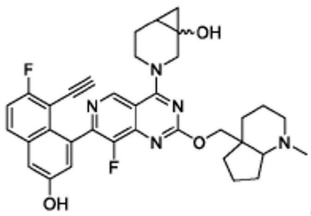
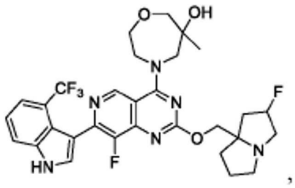
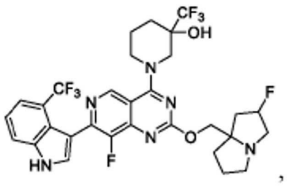
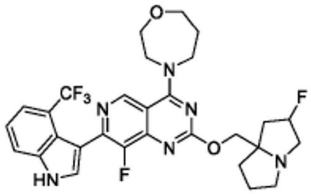
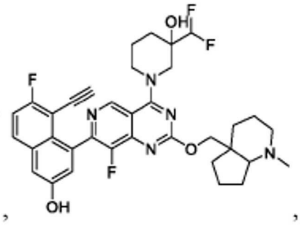
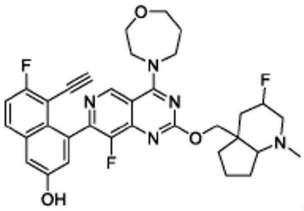
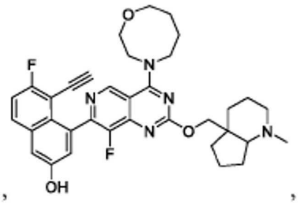
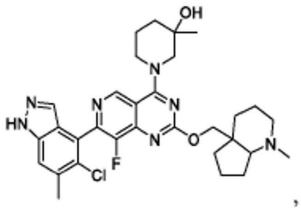
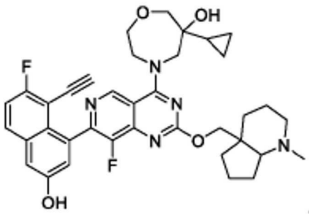
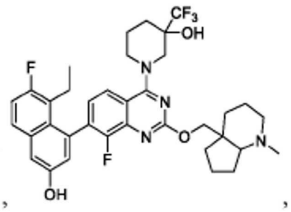
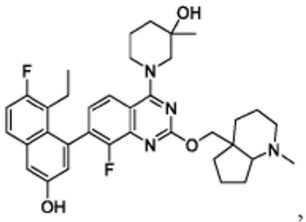
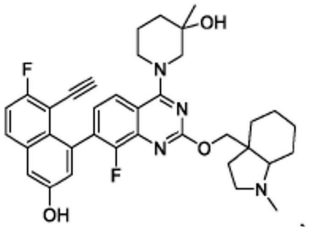
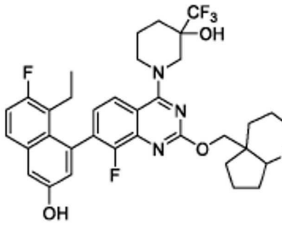
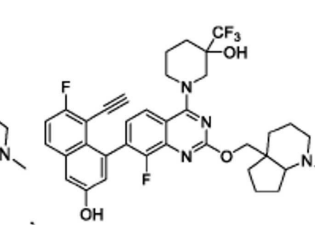
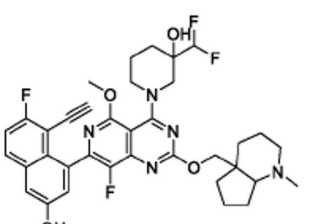
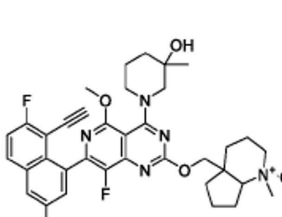
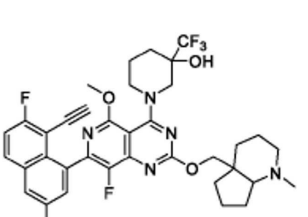
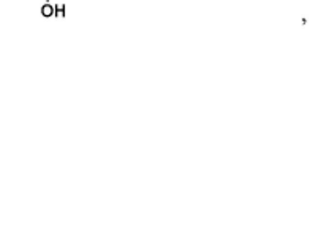

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

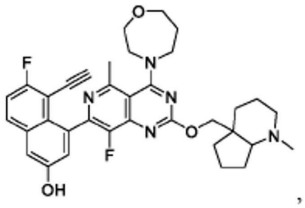
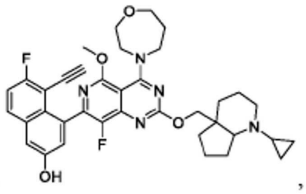
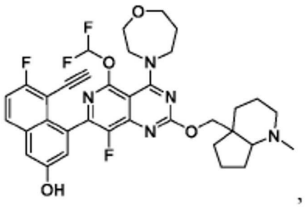
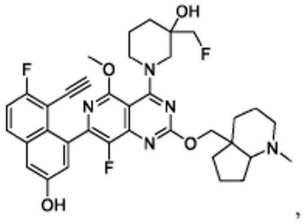
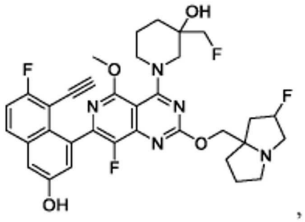
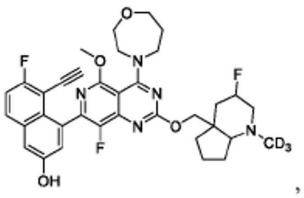
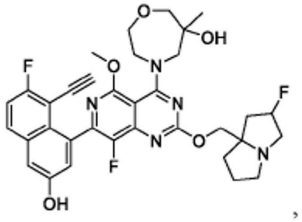
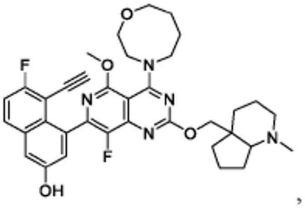
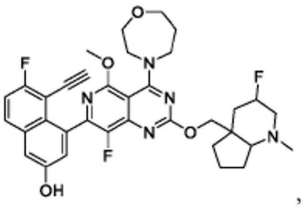
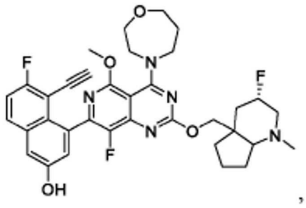
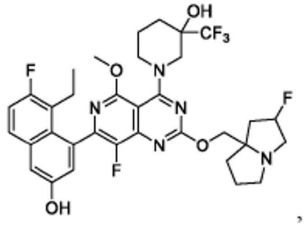
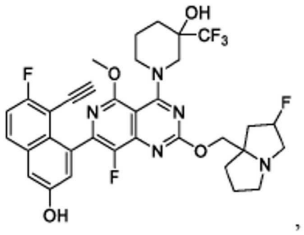
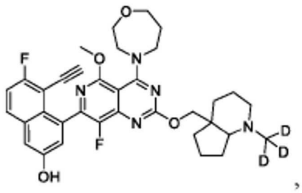
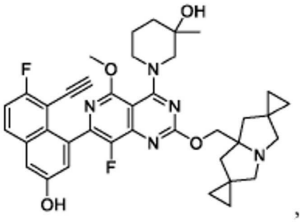
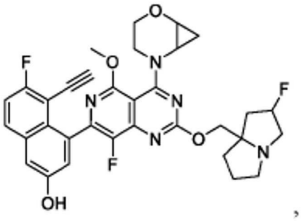
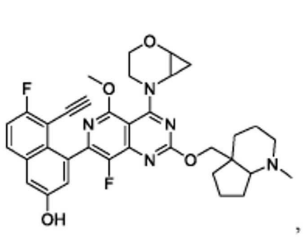
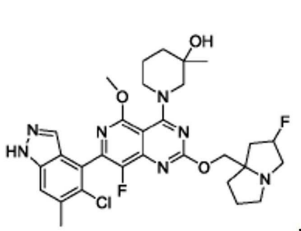
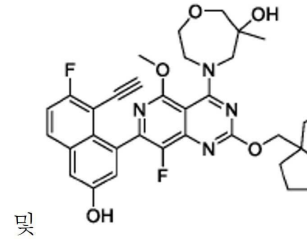

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

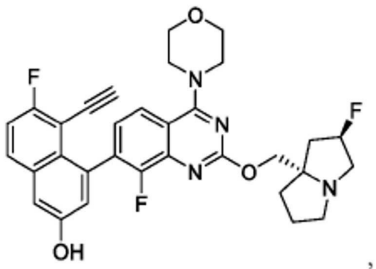
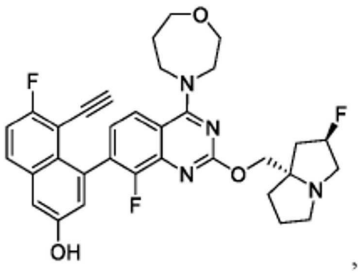
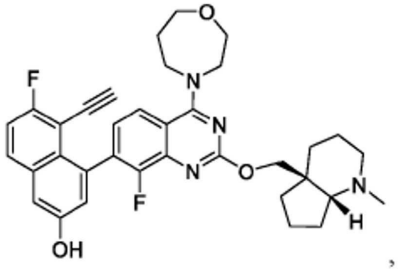
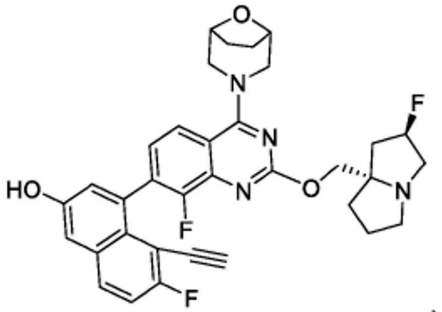
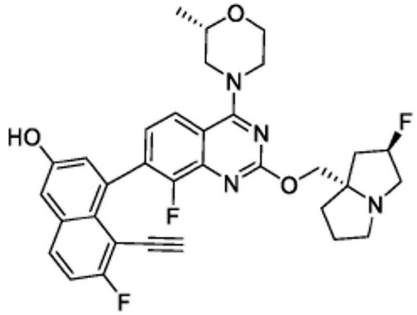
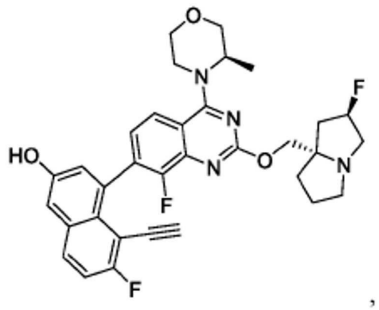
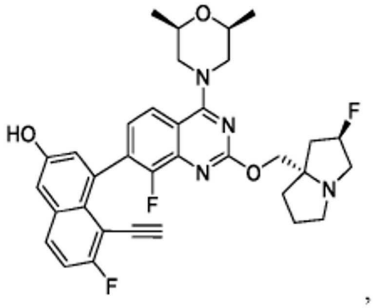
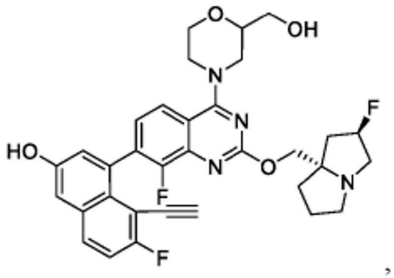
,

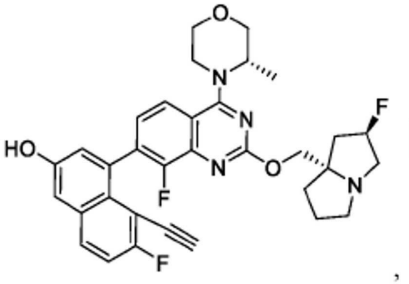
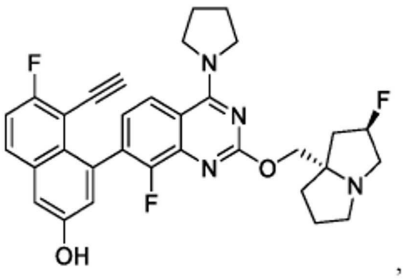
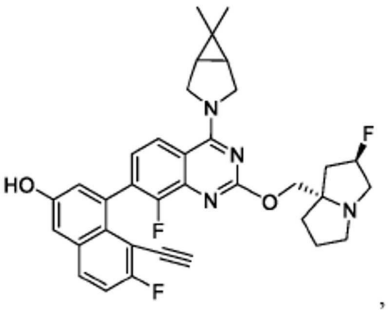
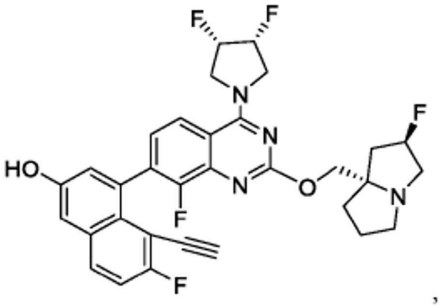
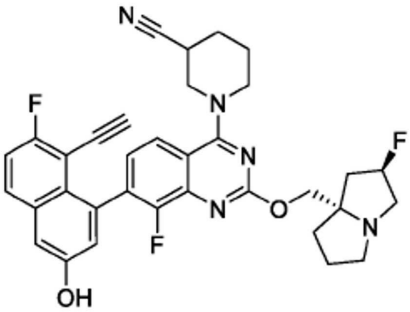
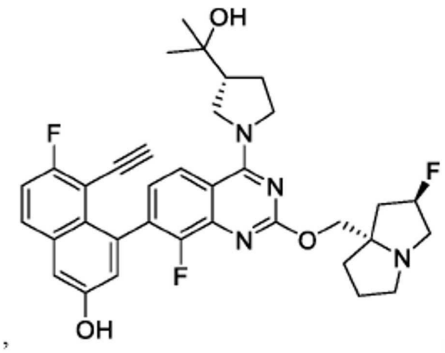
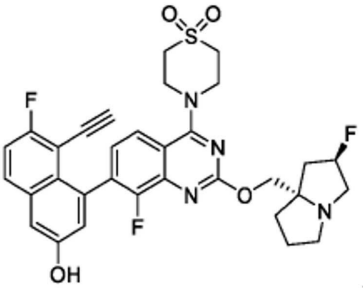
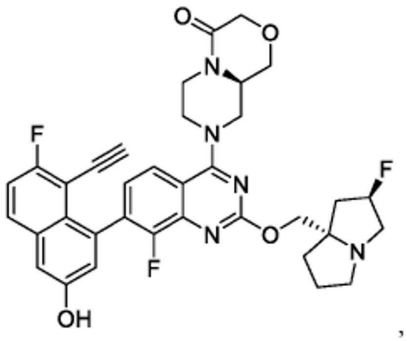
, 및

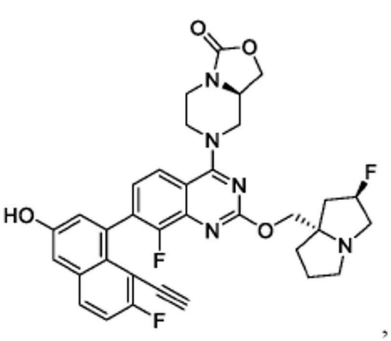
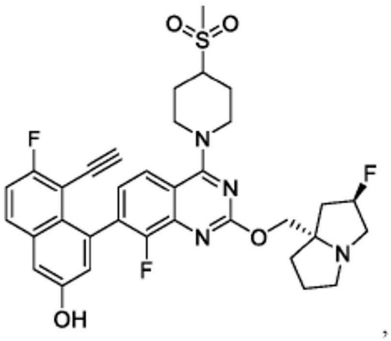
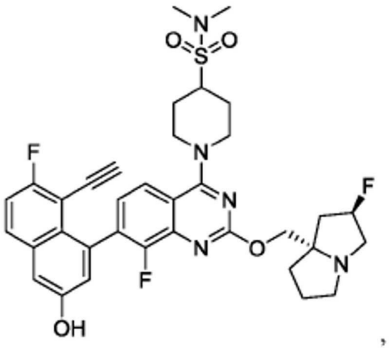
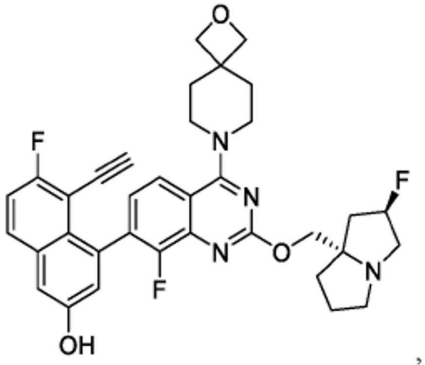
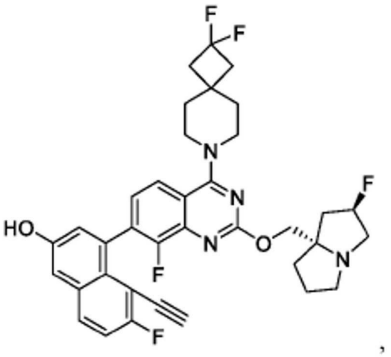
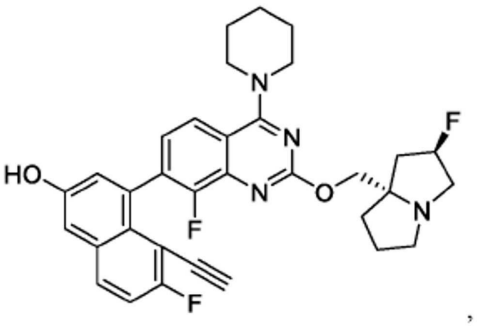
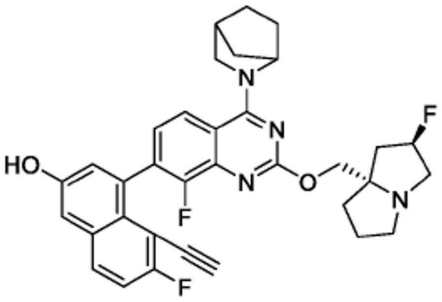
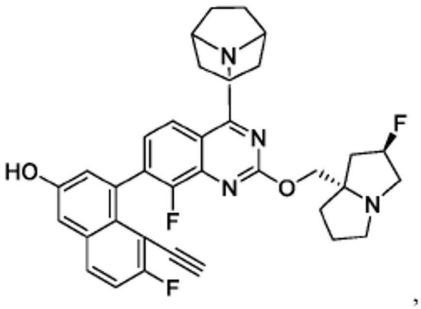
.

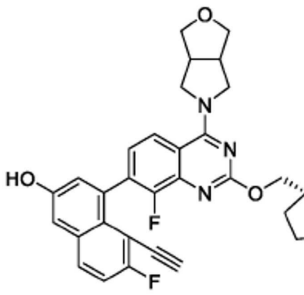
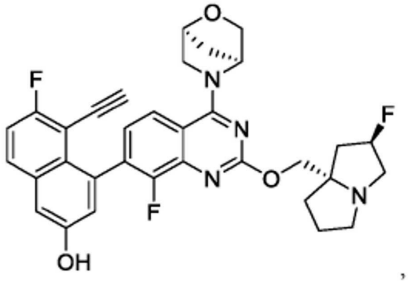
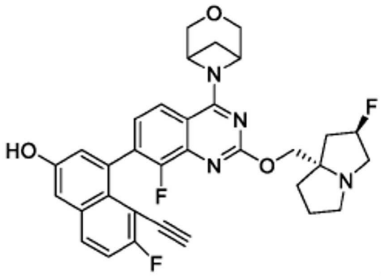
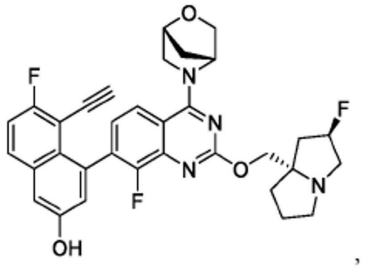
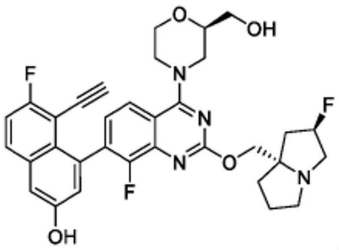
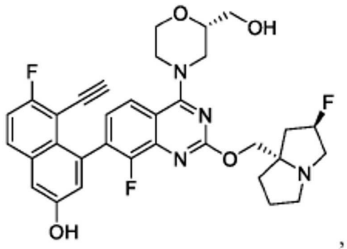
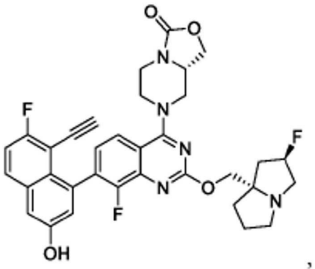
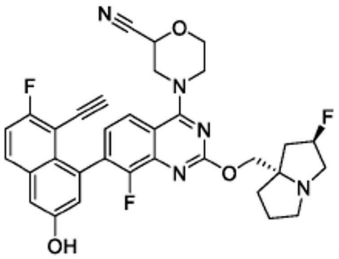
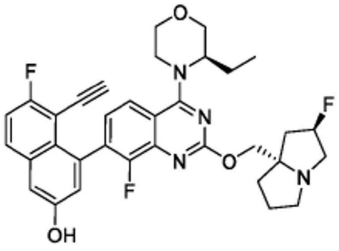
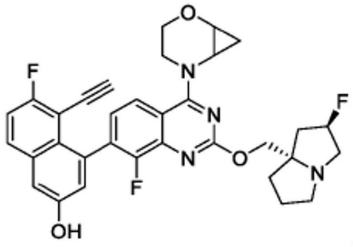
청구항 41

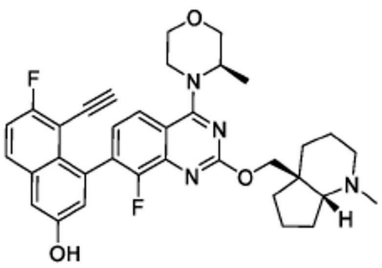
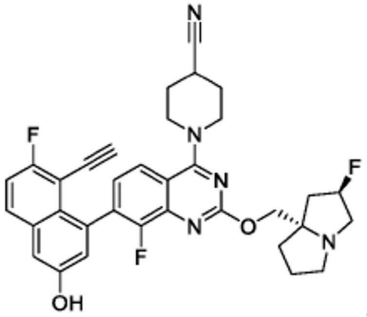
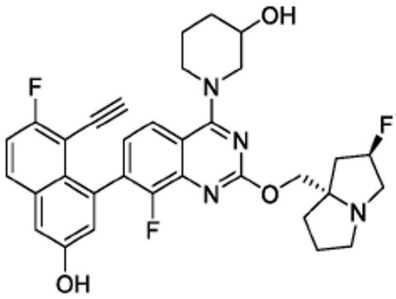
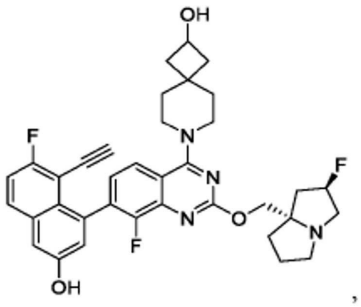
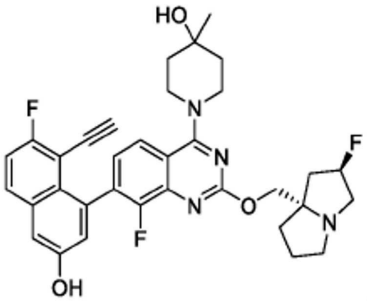
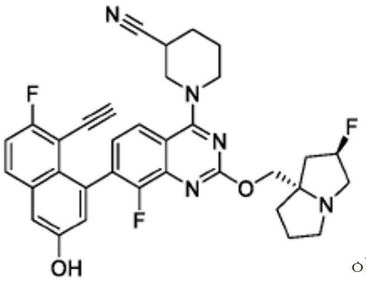
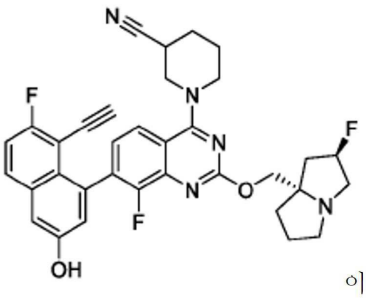
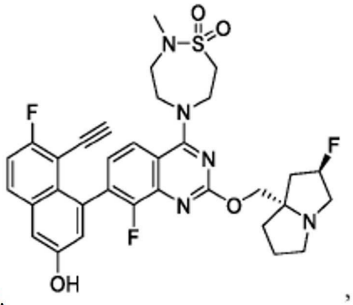
제40항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

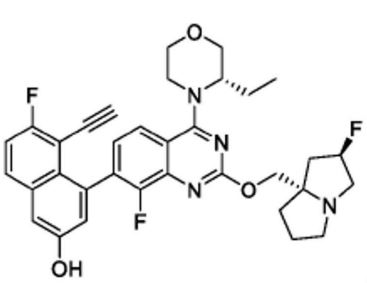
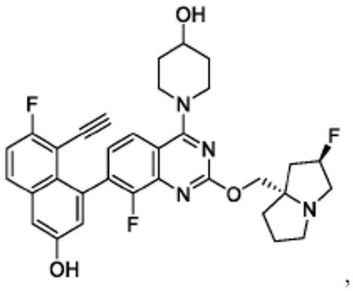
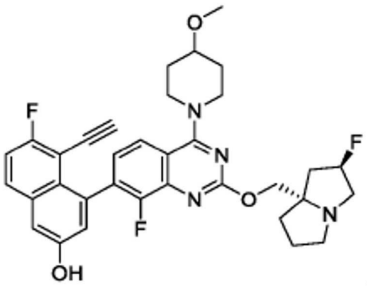
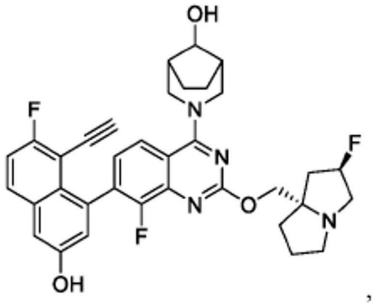
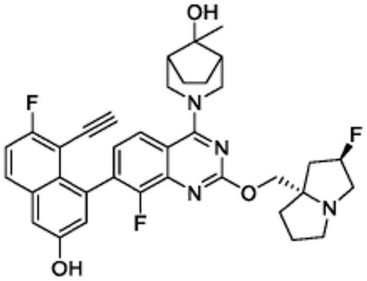
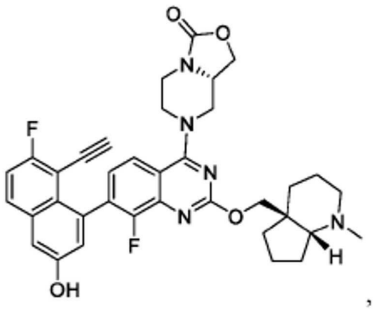
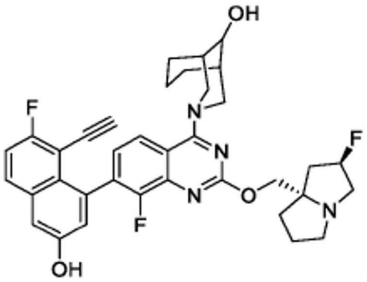
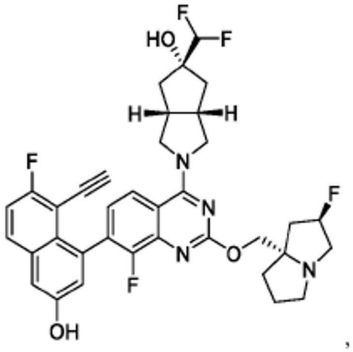

,

,

,

,

,

,

,

,

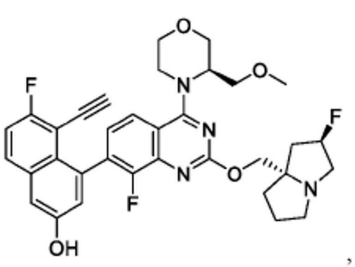
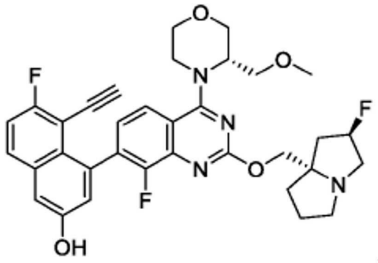
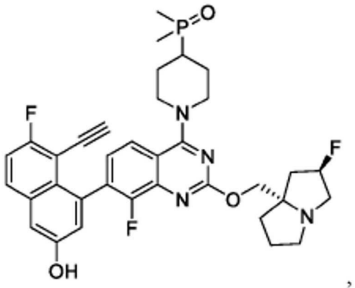
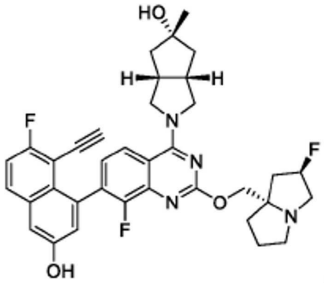
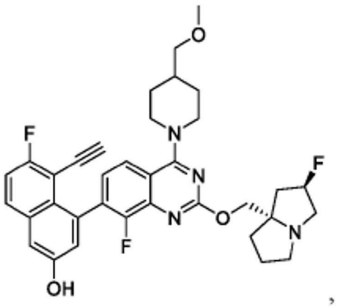
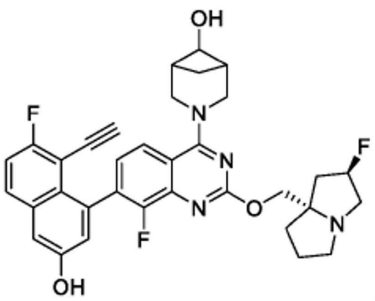
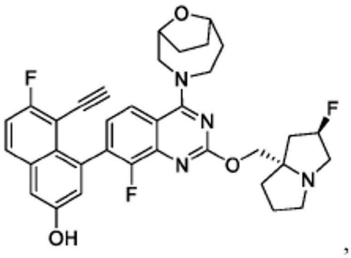
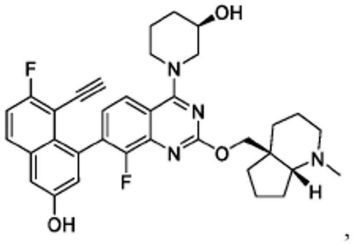
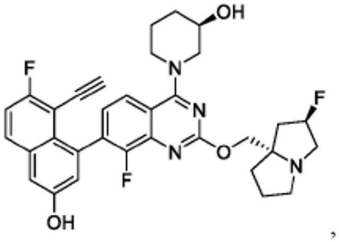
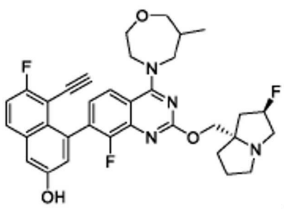
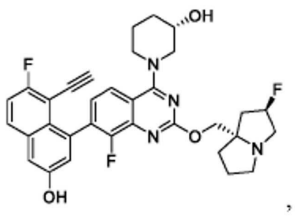

,

,

,

,

,

,

,

,

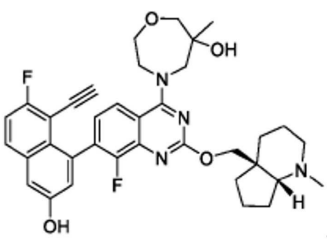
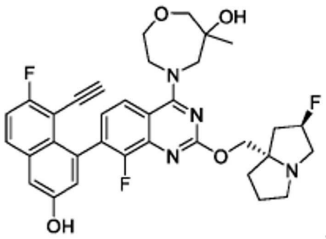
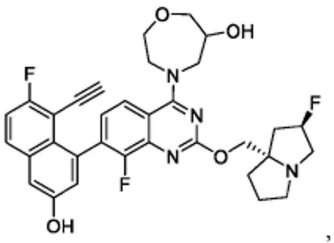
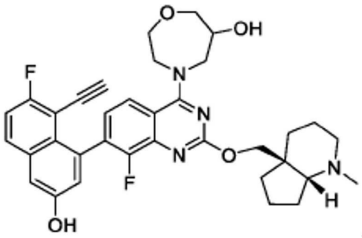
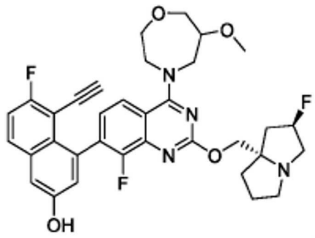
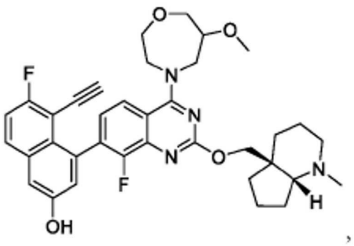
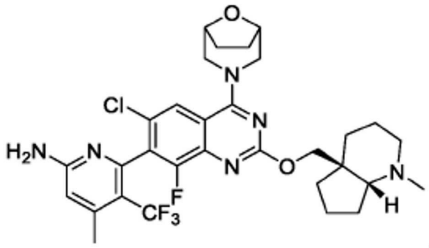
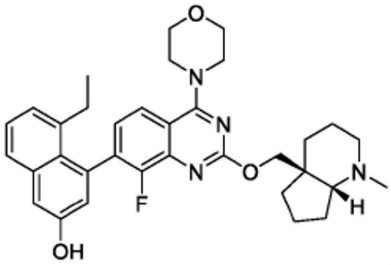
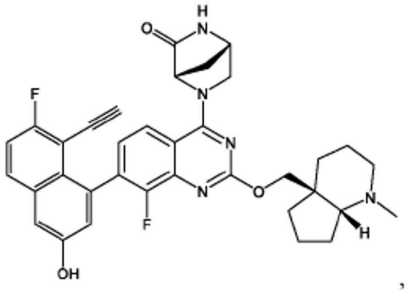
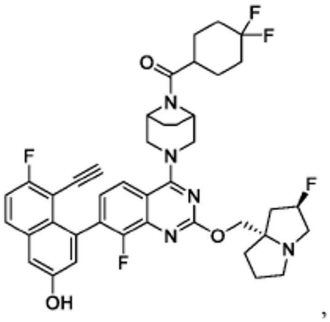
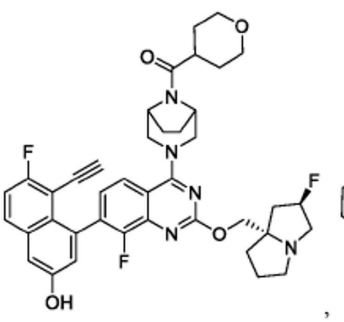

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

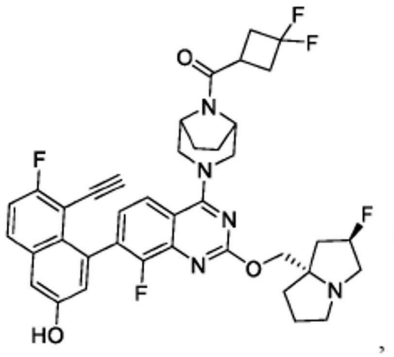
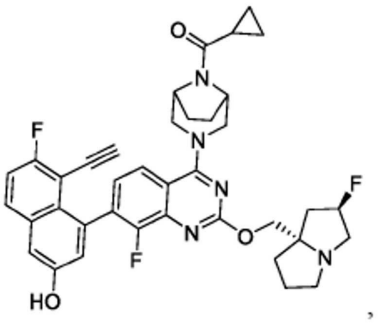
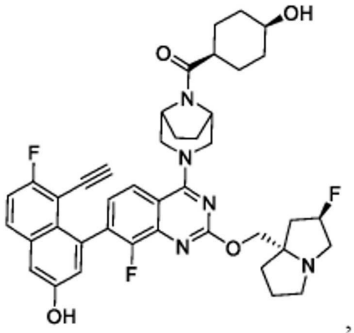
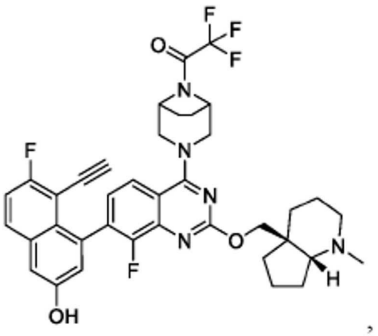
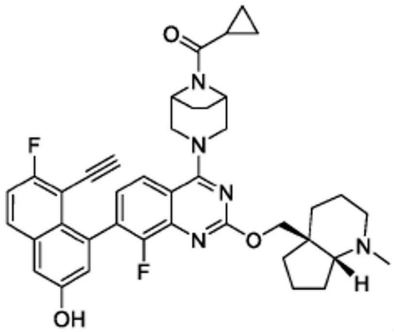
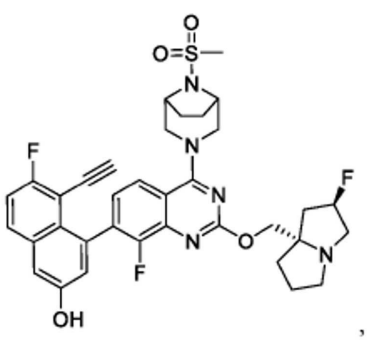
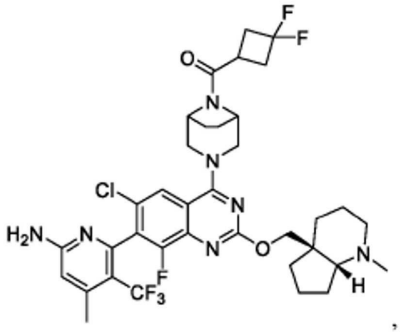
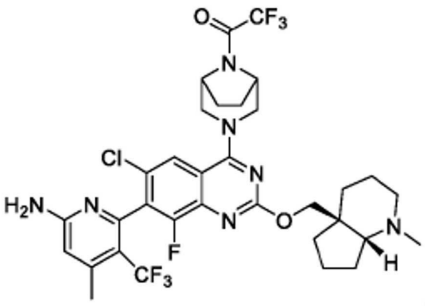

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

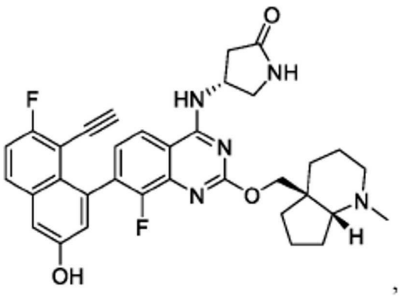
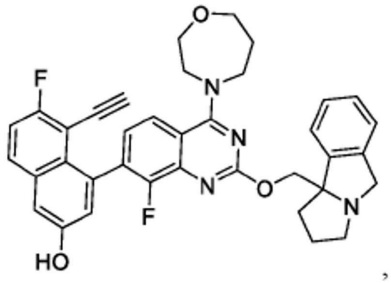
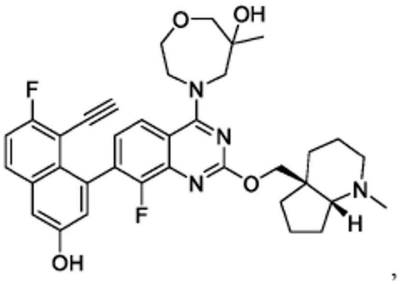
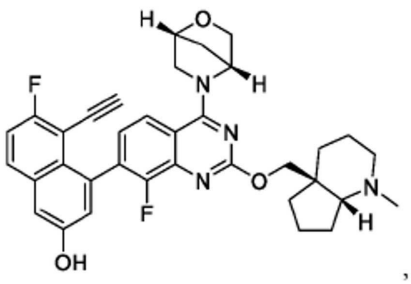
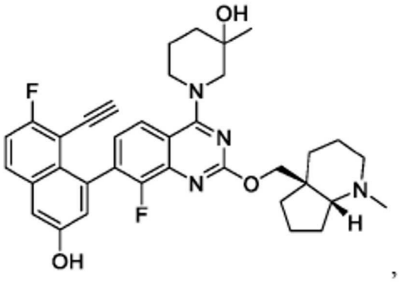
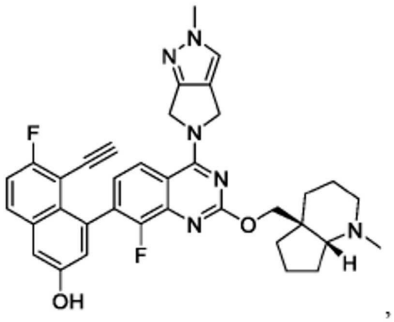
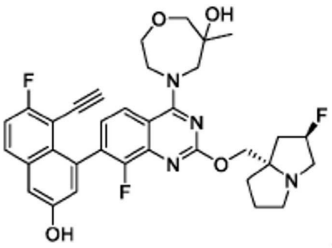
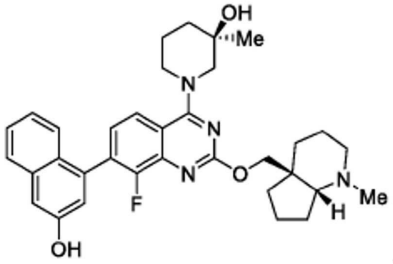
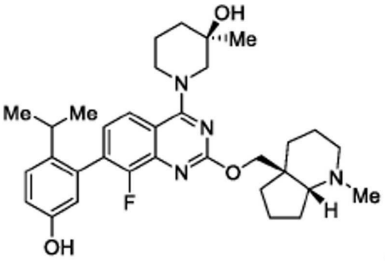
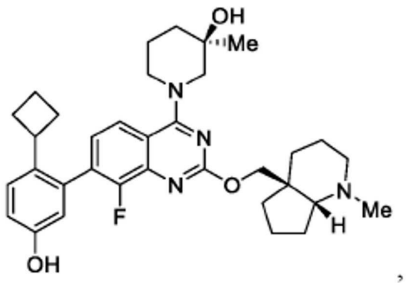
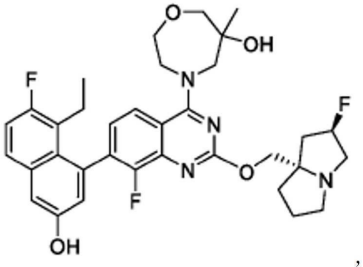
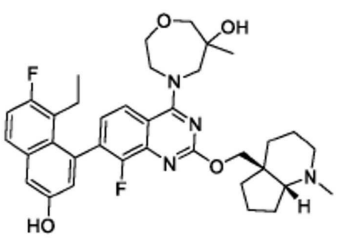

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

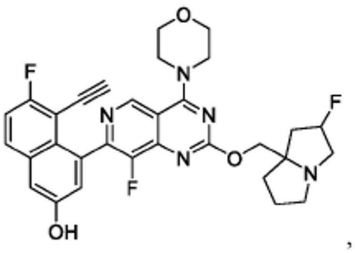
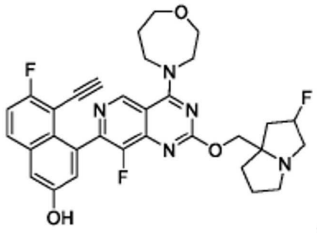
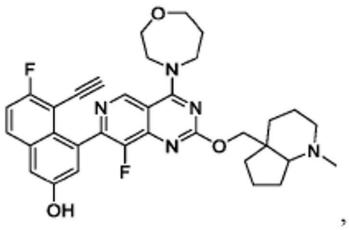
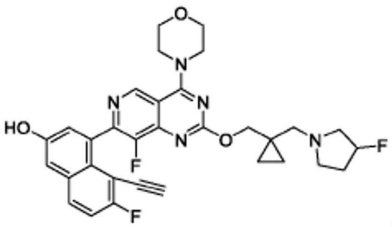
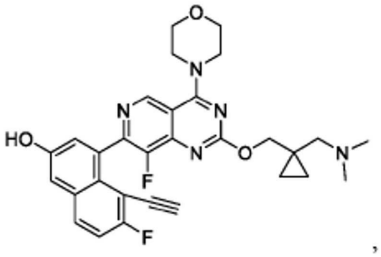
,

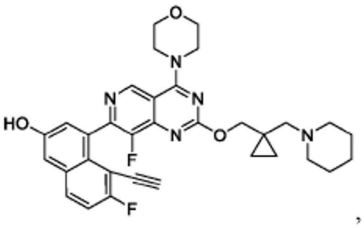
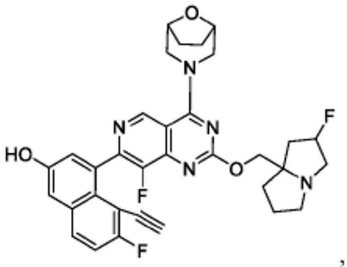
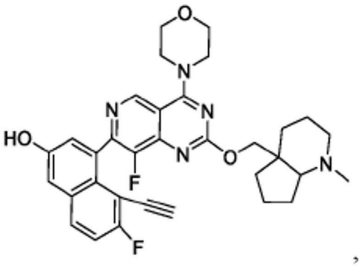
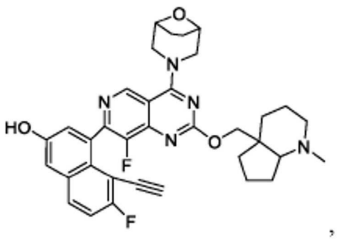
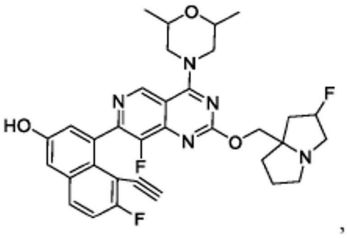
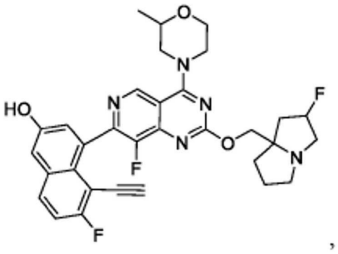
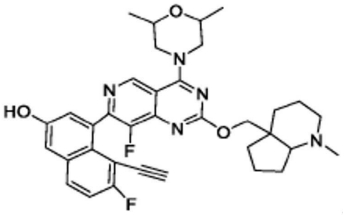
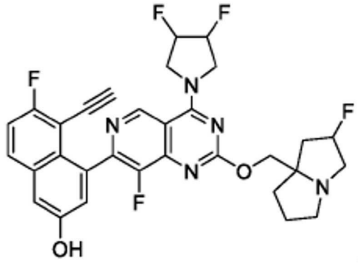
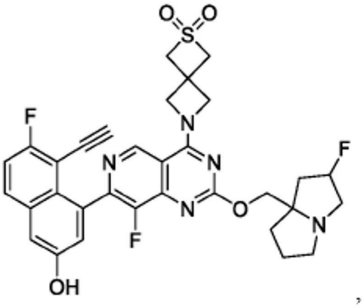
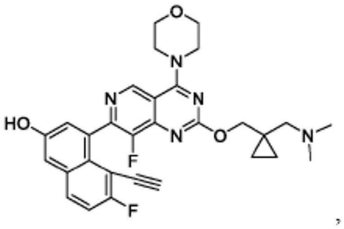
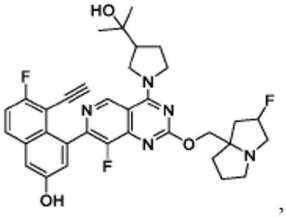

,

,

,

,

,

,

,

,

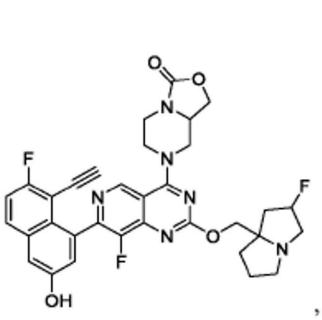
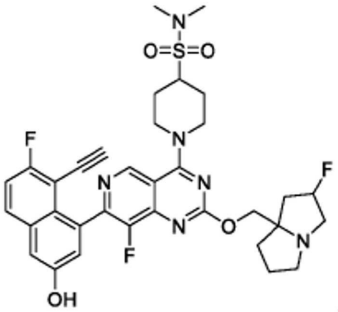
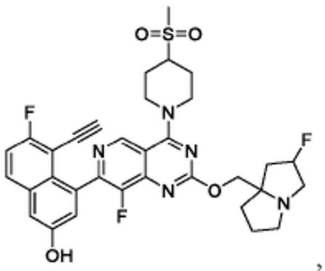
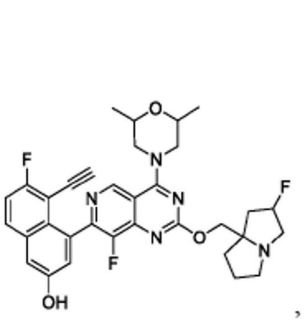
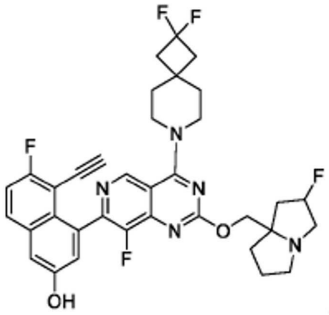
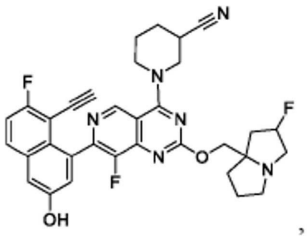
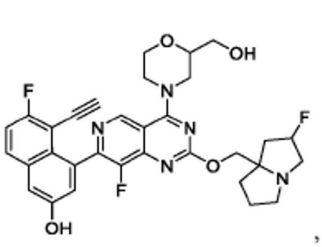
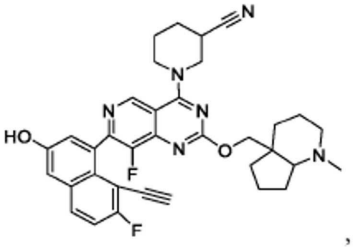
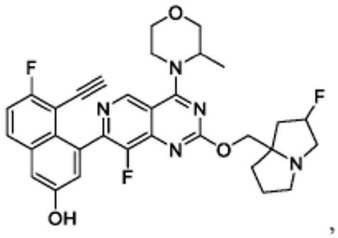
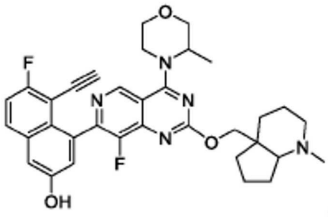
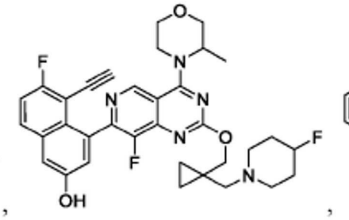
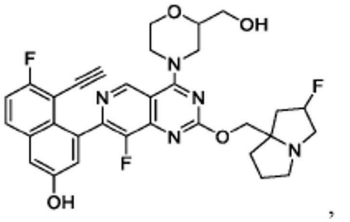

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

.

청구항 42

제4항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

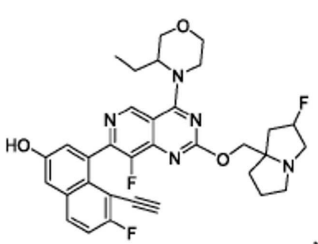
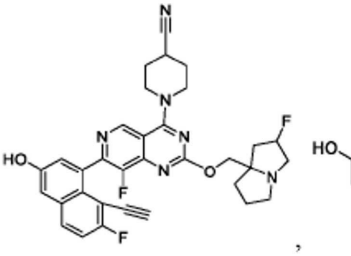
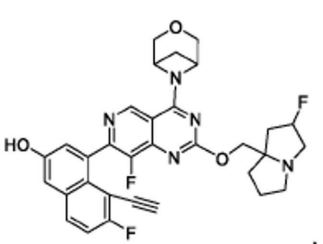

,

,

,

,

,

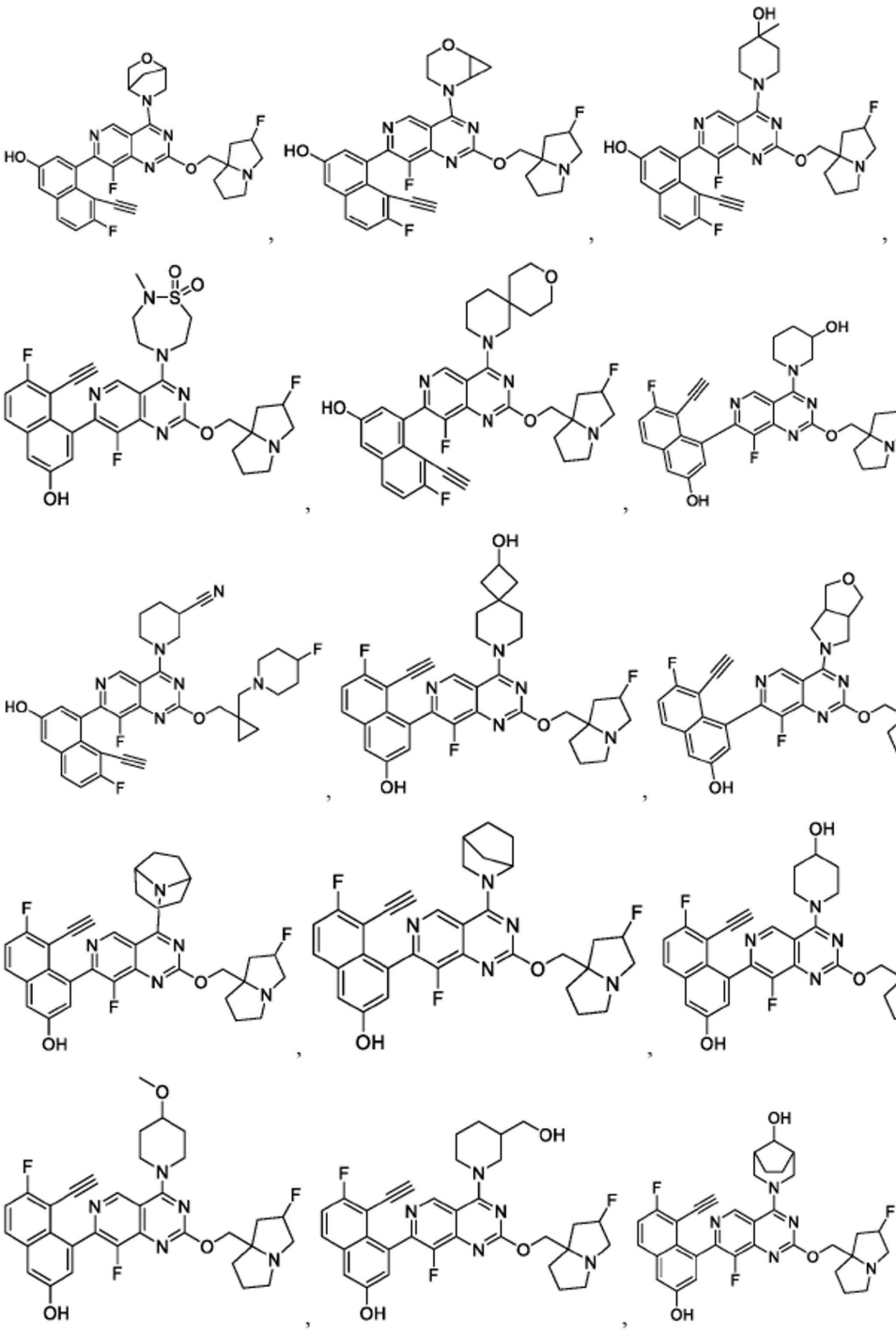

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

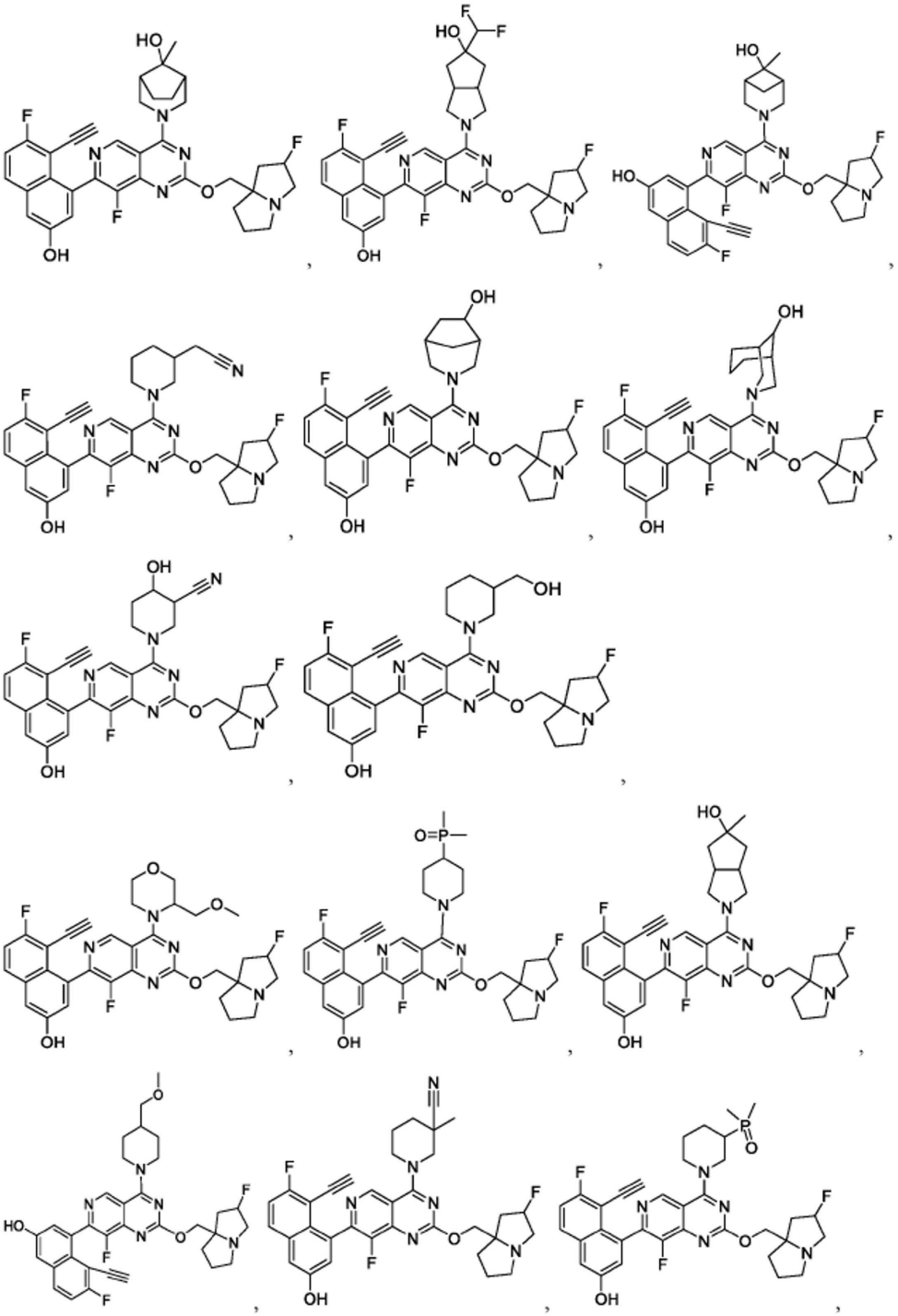

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

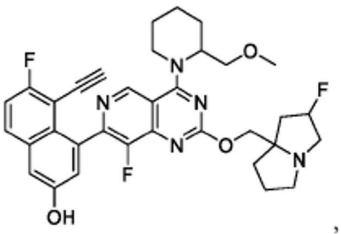
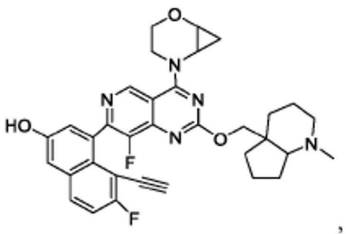
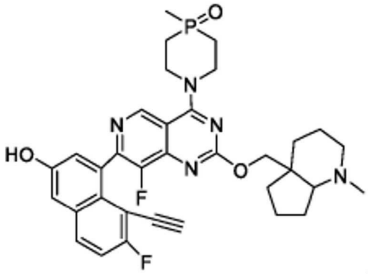
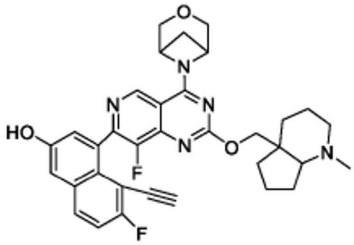
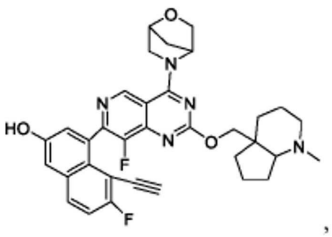
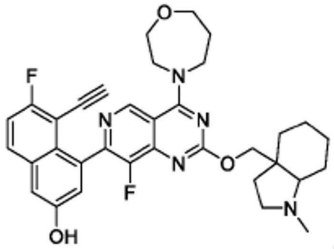
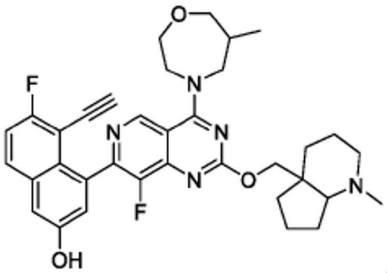
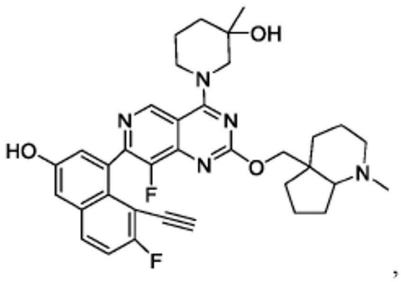
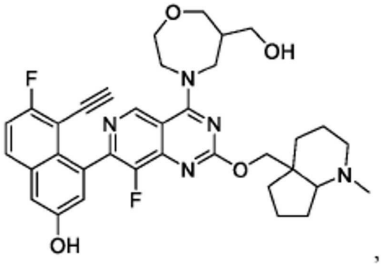
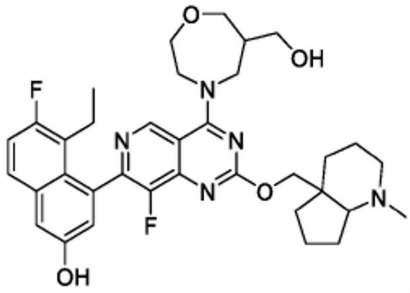
,

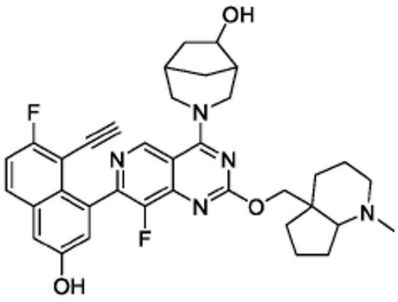
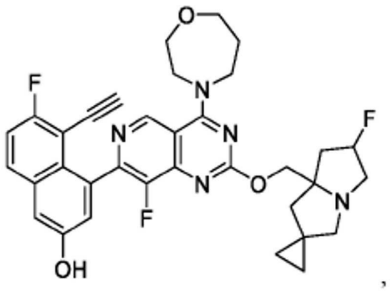
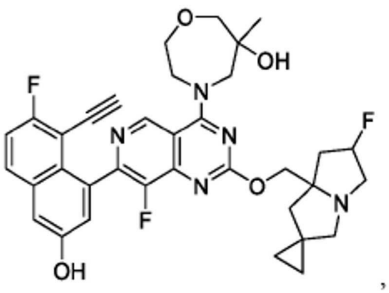
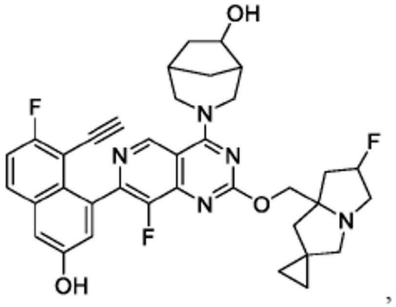
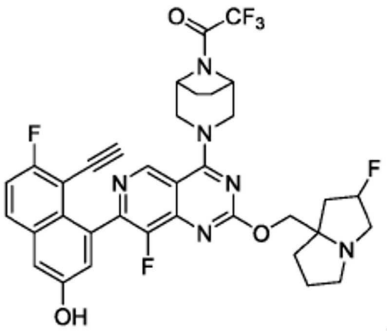
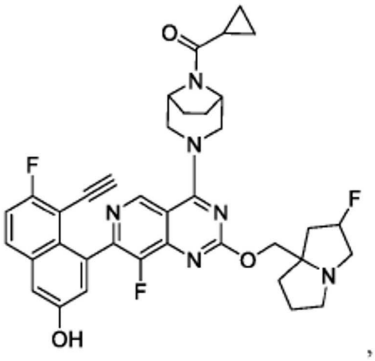
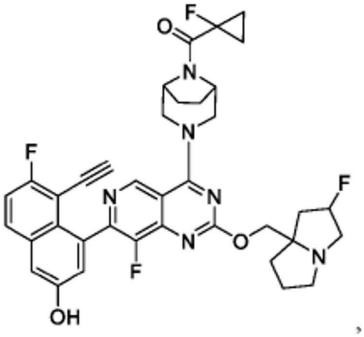
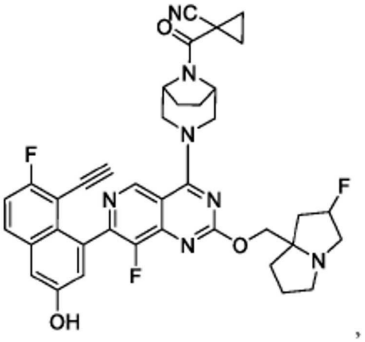
,

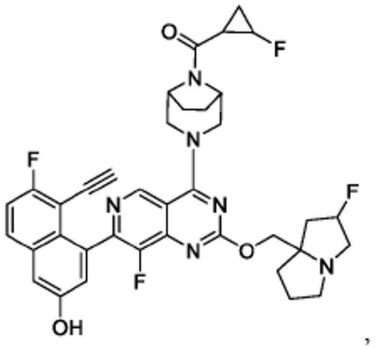
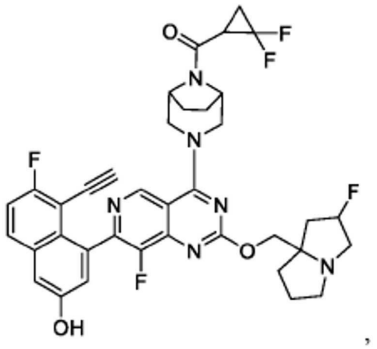
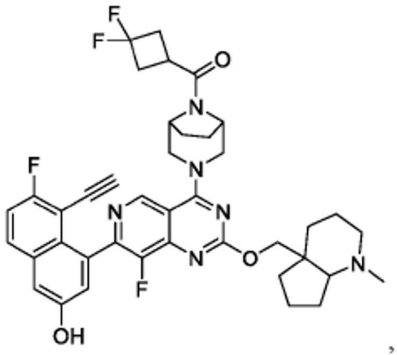
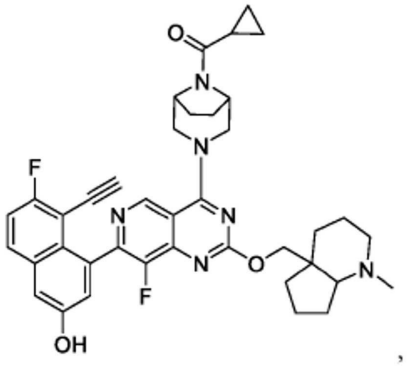
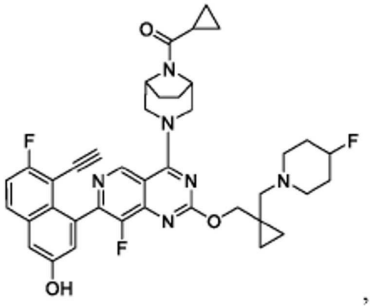
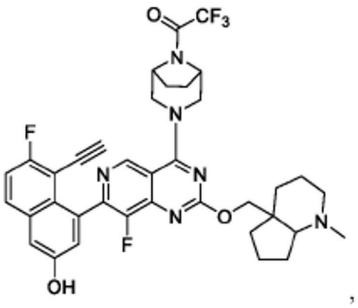
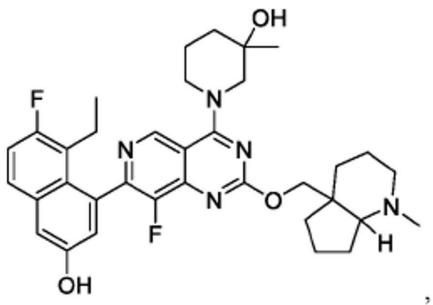
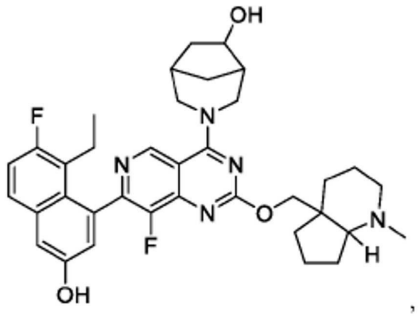
,

,

,

,

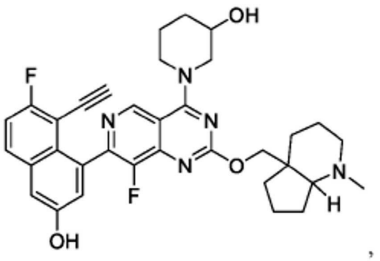
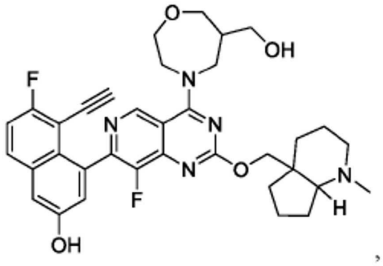
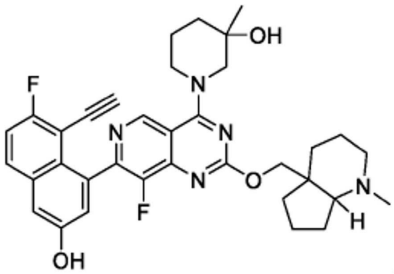
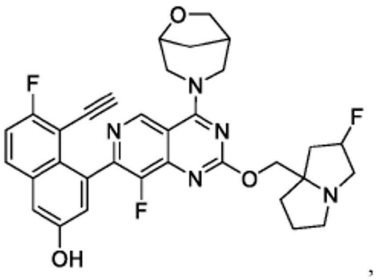
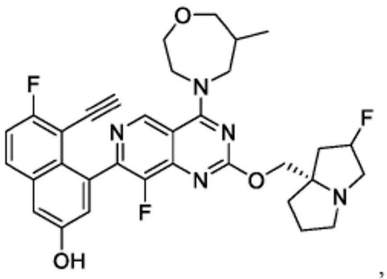
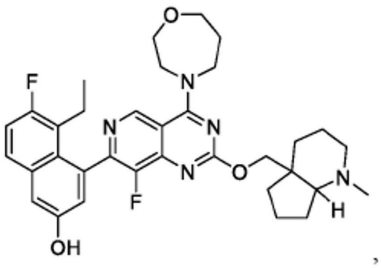
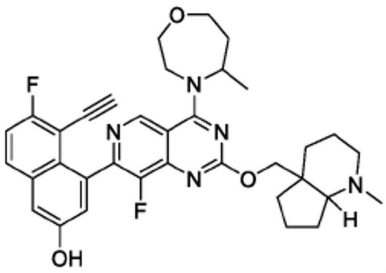
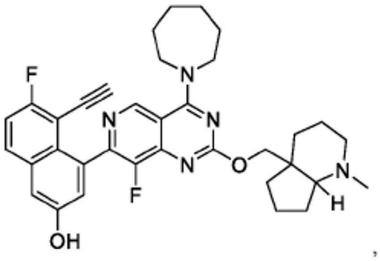
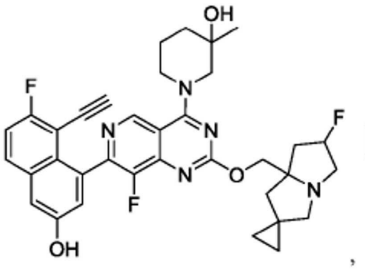
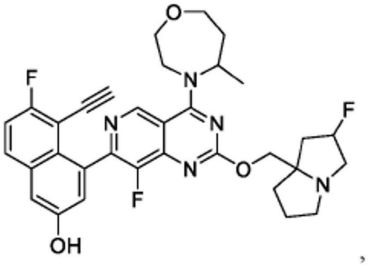


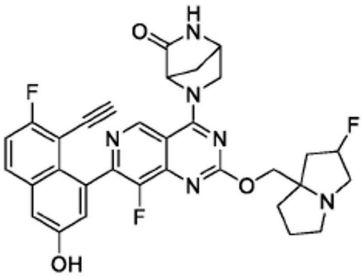
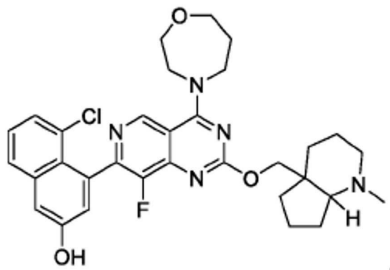
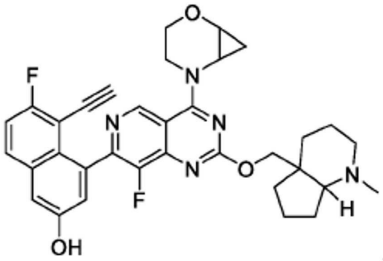
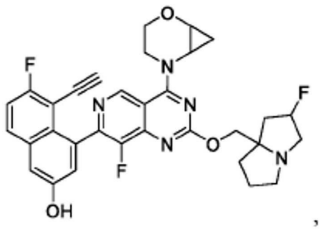
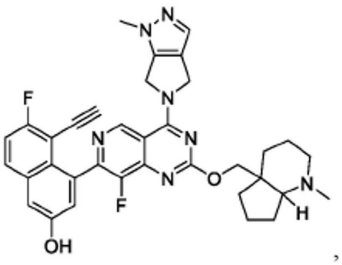
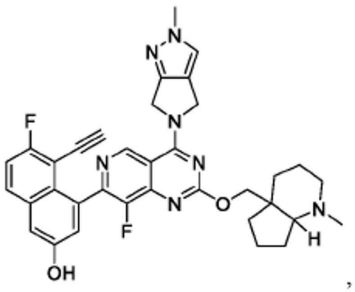
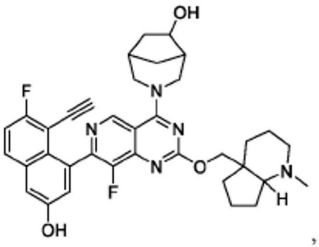
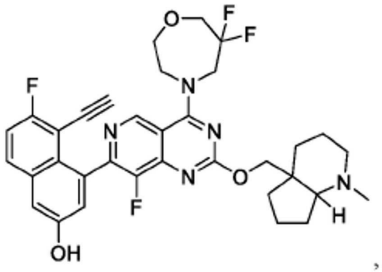
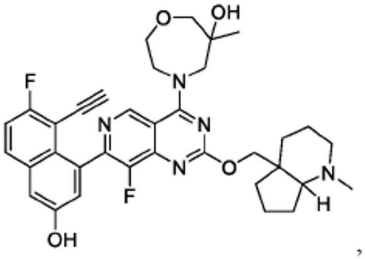
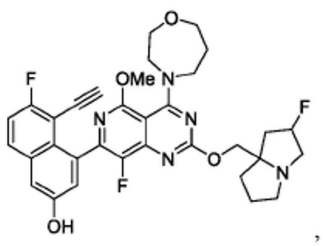


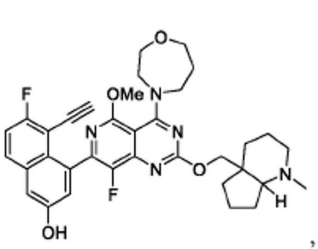
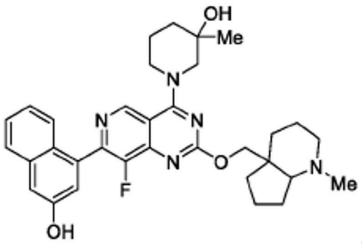
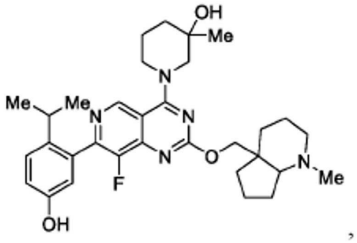
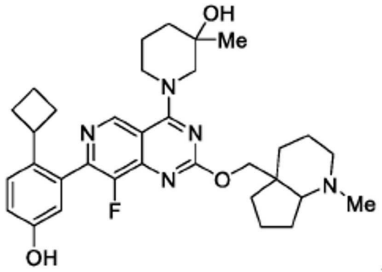
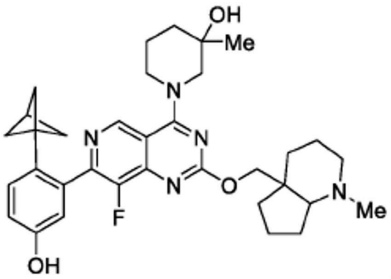
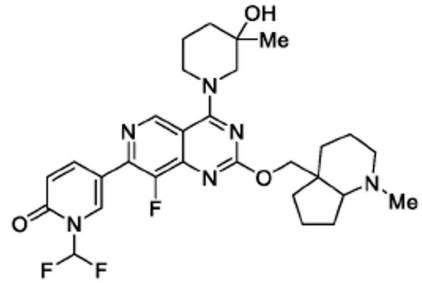
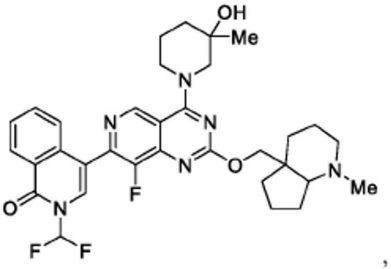
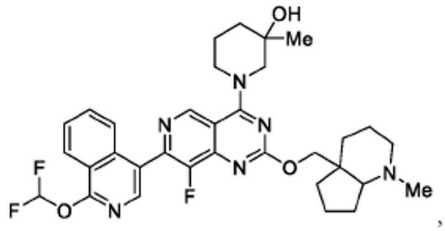
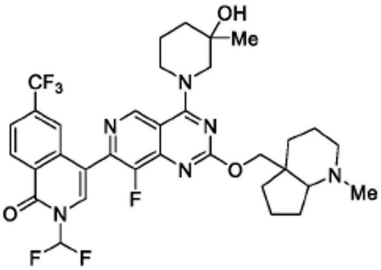

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

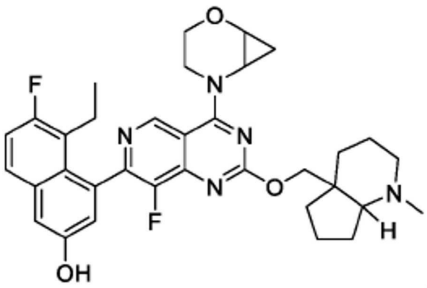
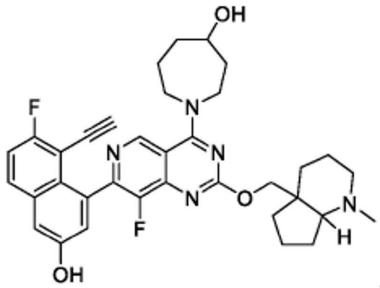
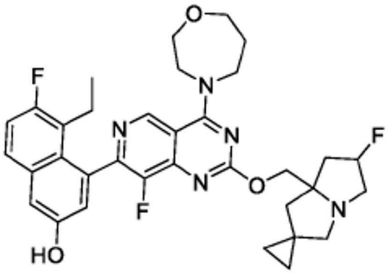
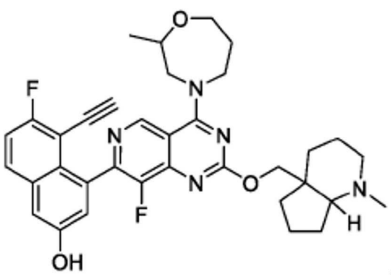
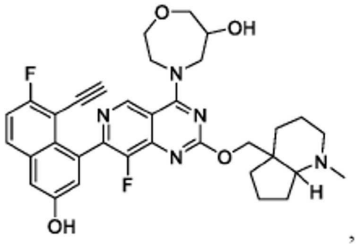
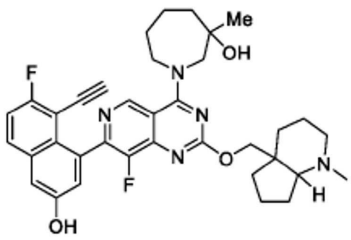
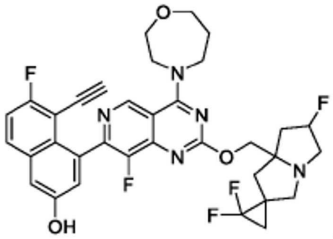
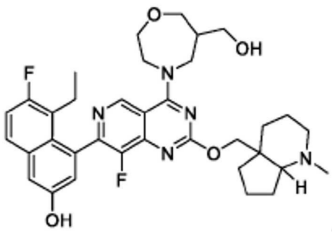
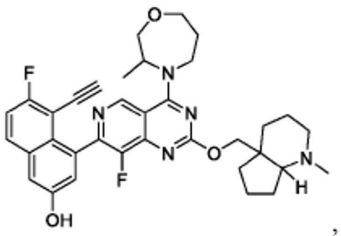
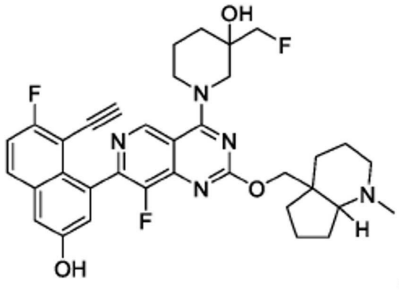

,

,

,

,

,

,

,

,

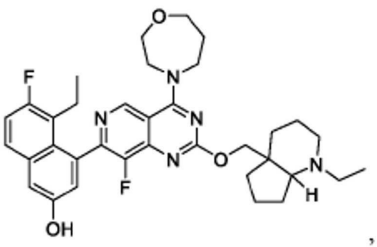
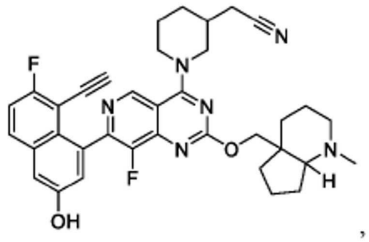
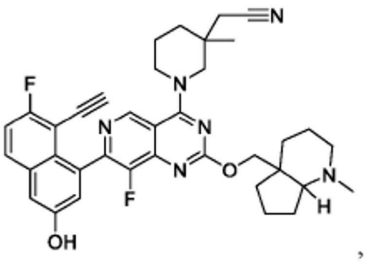
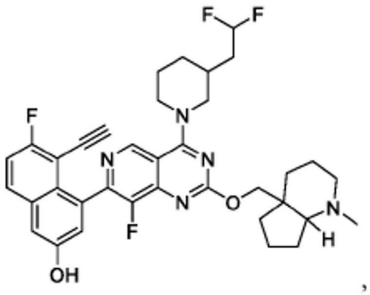
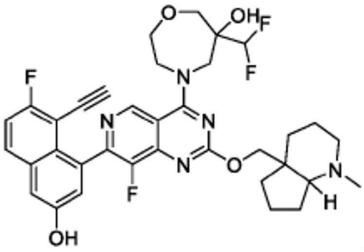
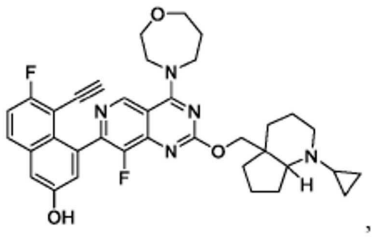
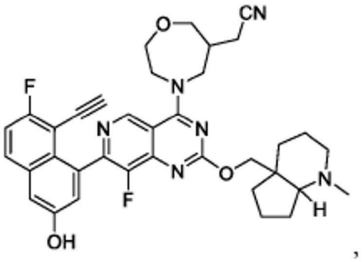
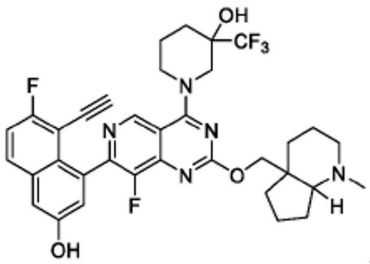
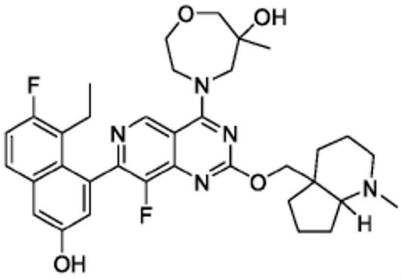
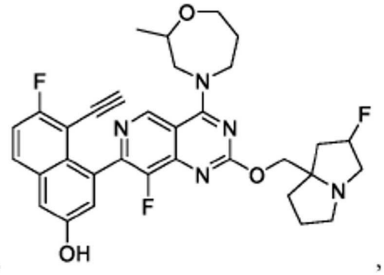

,

,

,

,

,

,

,

,

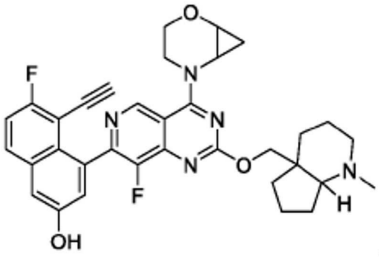
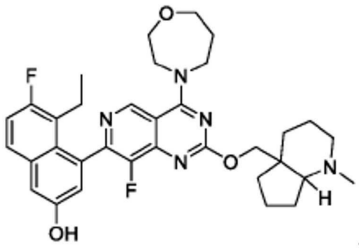
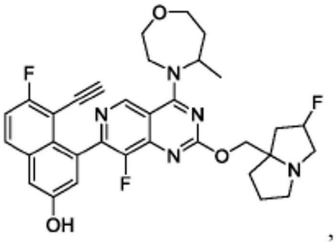
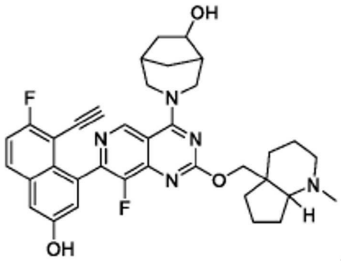
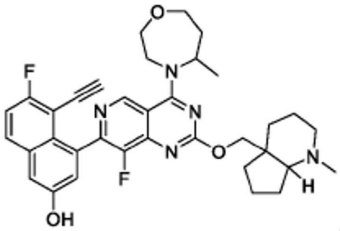
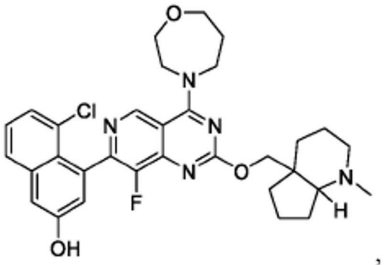
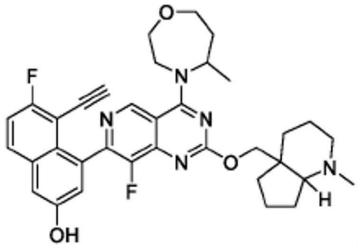
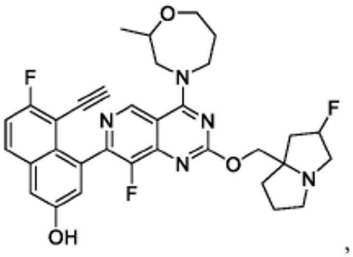
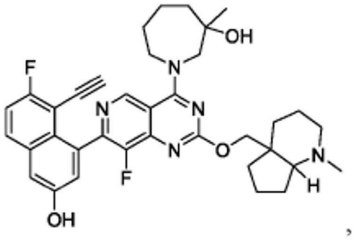
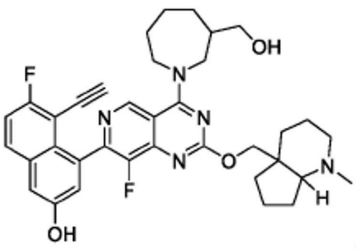
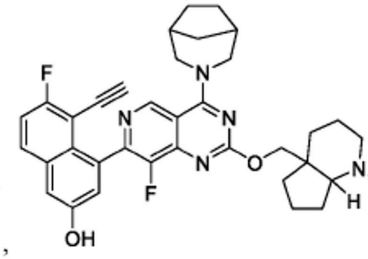

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

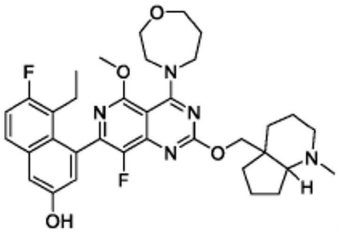
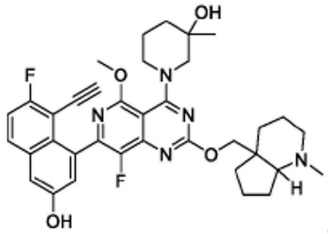
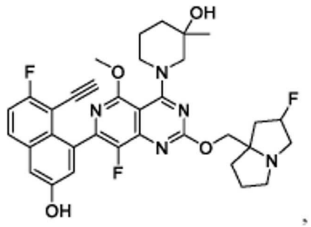

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

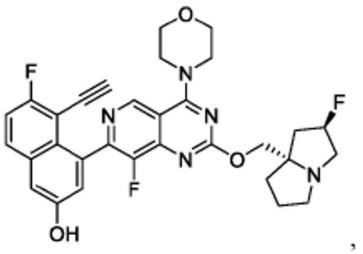
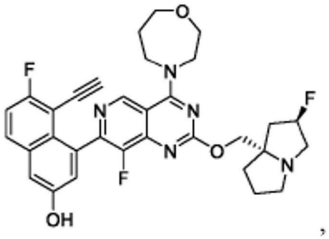
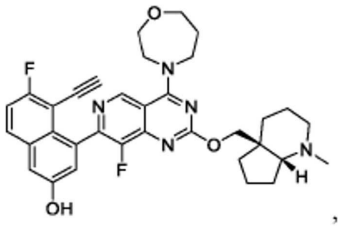
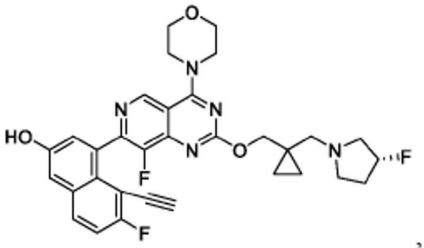
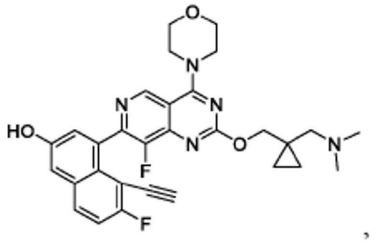
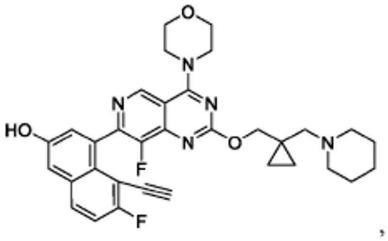
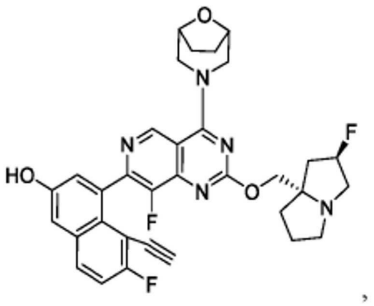
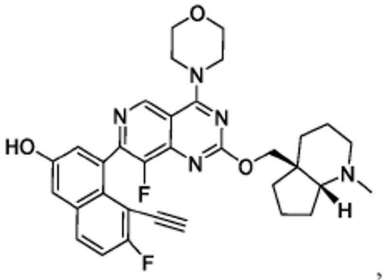
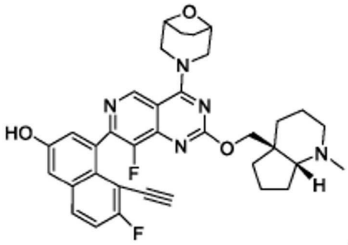
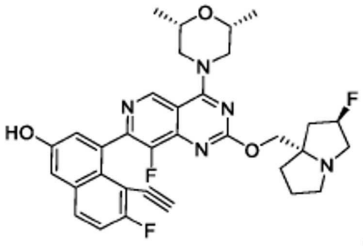
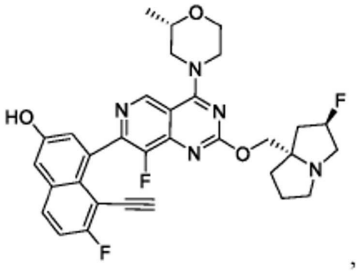
,

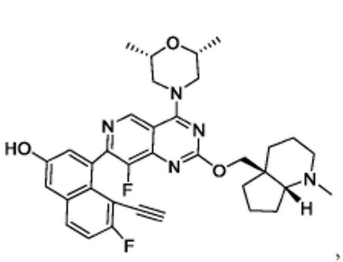
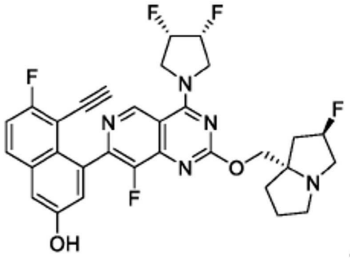
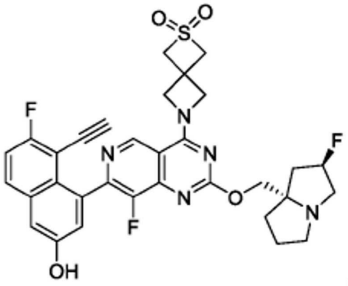
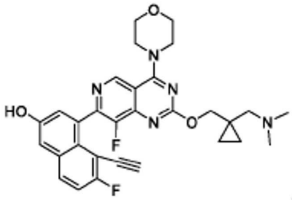
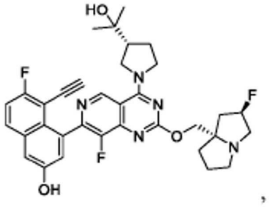
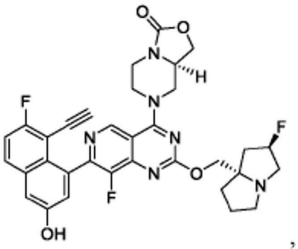
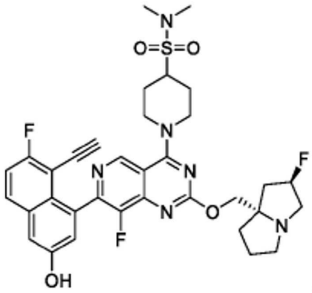
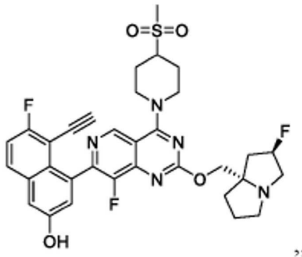
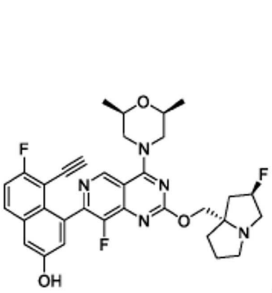
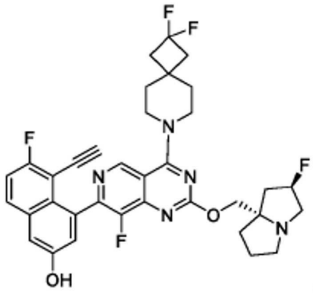
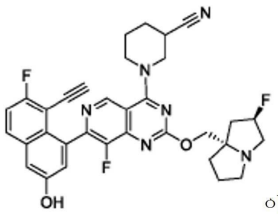
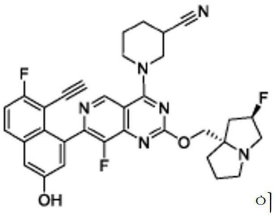
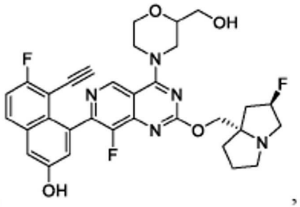
,

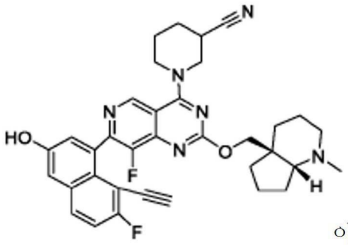

,

,

,

청구항 43

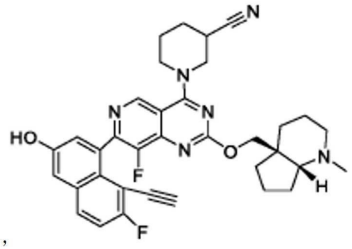
제40항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

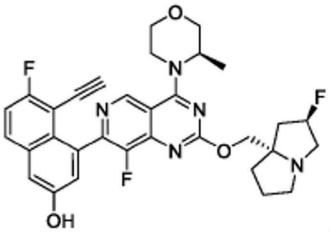

,

,

,

,

,

,

,

,,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,



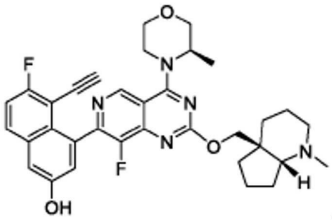
이성질체 1,



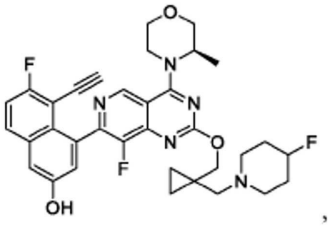
이성질체 2,



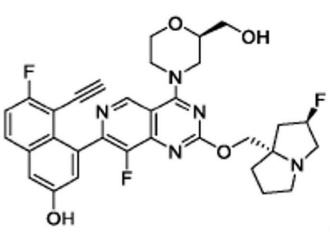
,



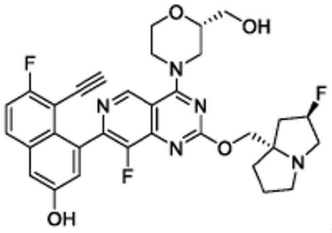
,



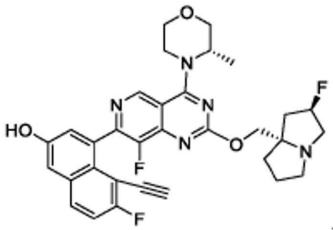
,



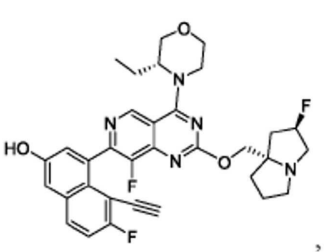
,



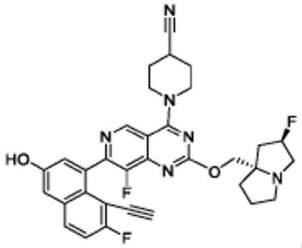
,



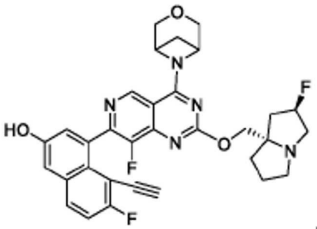
,



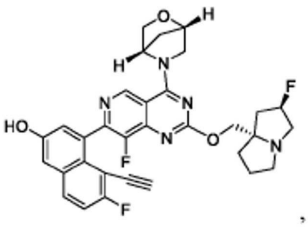
,



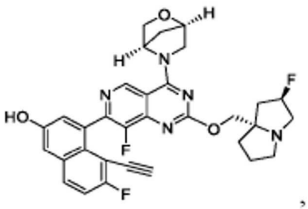
,



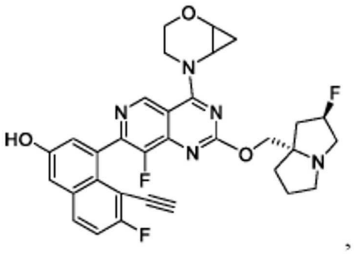
,



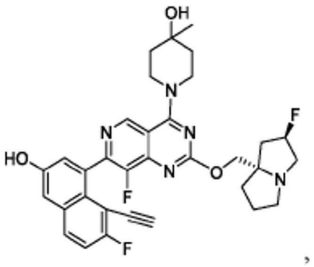
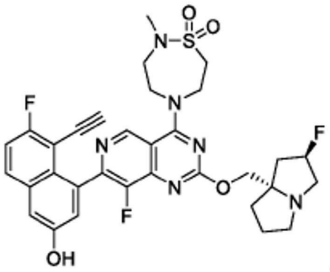
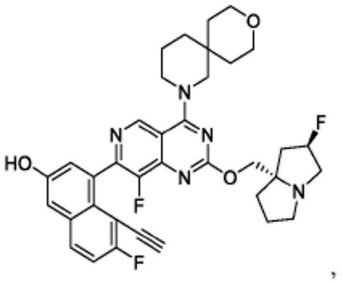
,

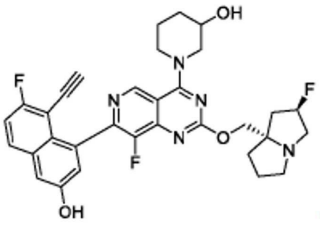
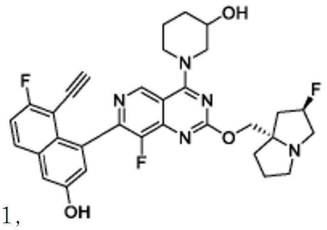


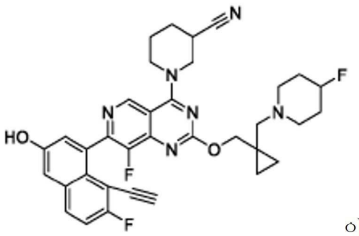
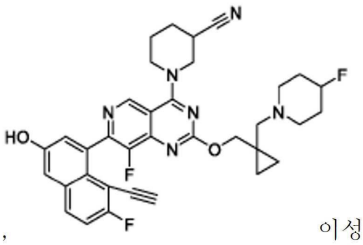
,

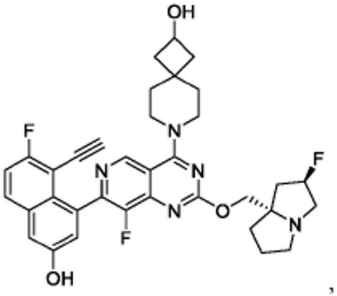
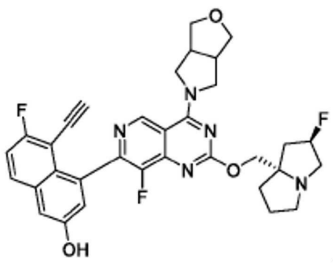
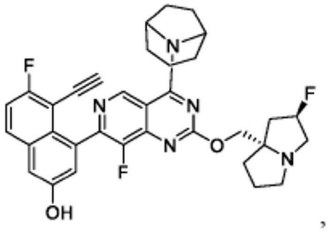


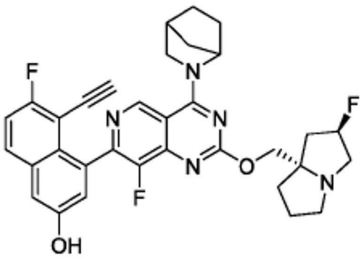
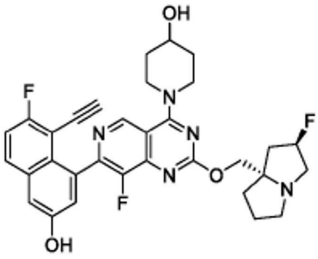
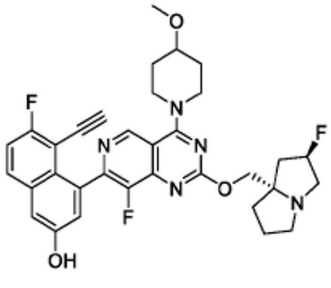
,

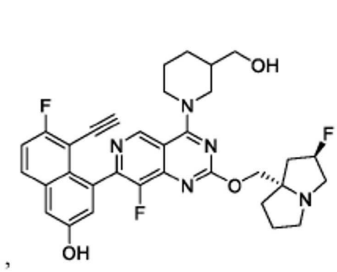
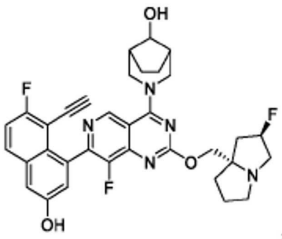
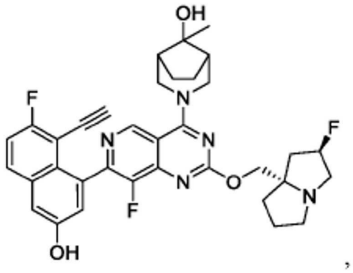
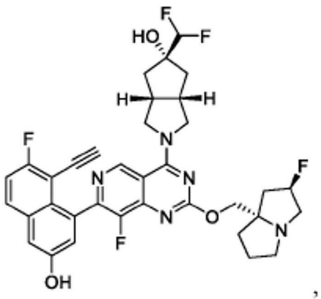
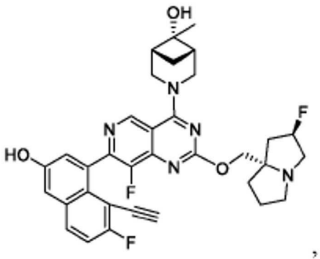
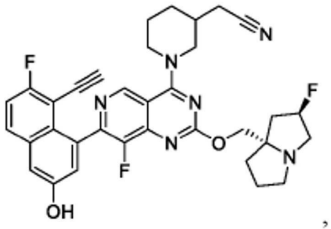
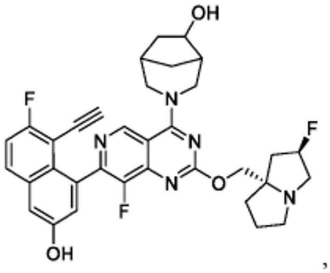
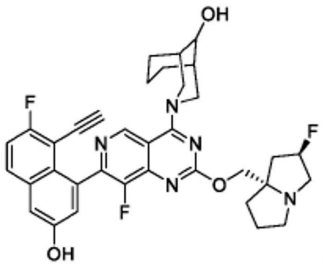
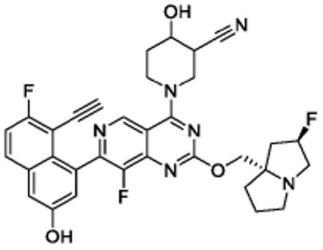
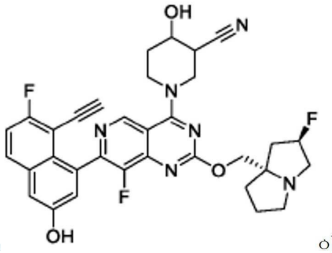
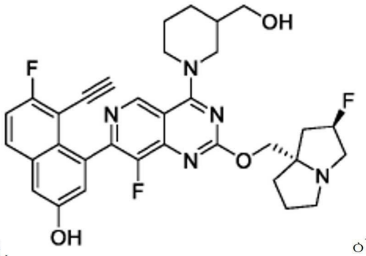
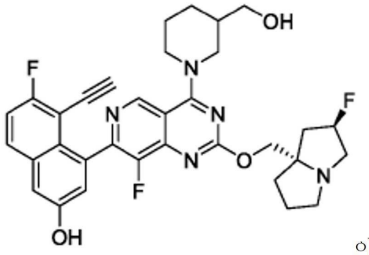
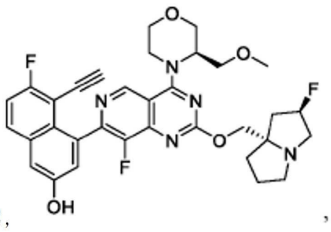

,

,

,

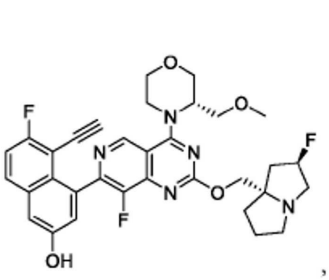
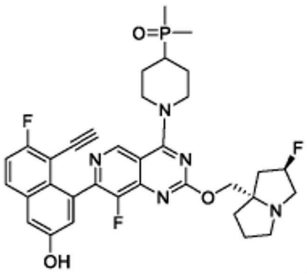
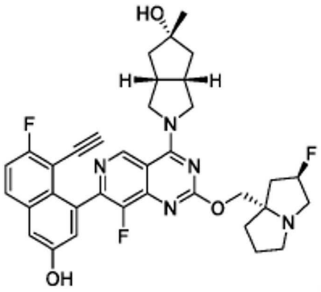
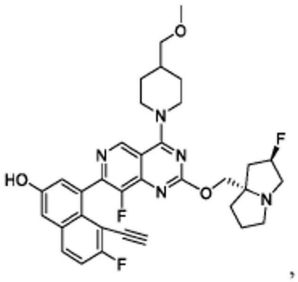
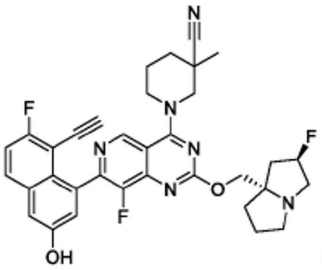
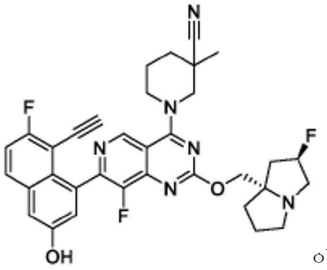
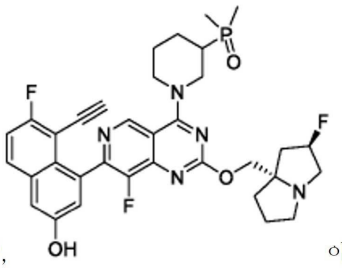
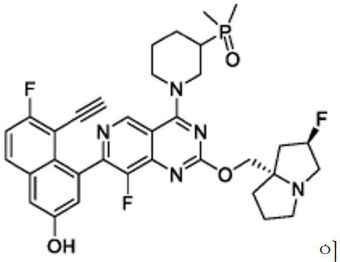
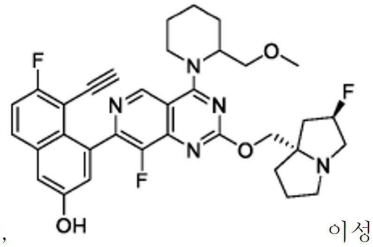
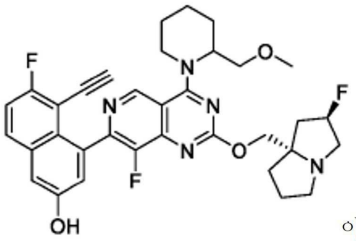
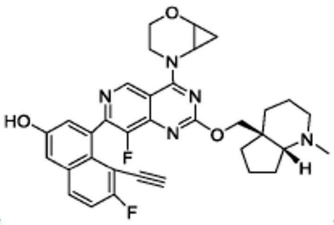

이성질체 1,

이성질체 2,

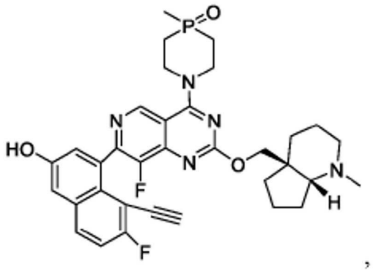
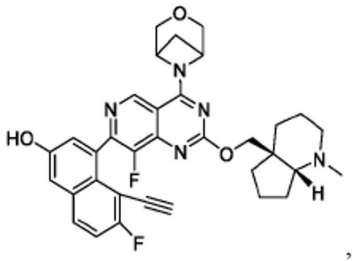
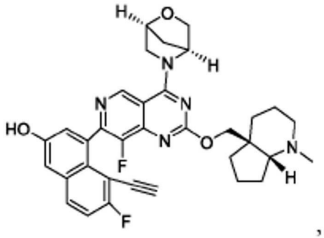
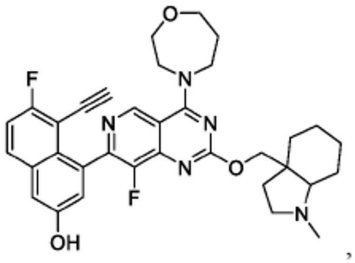
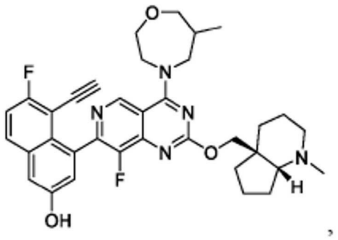
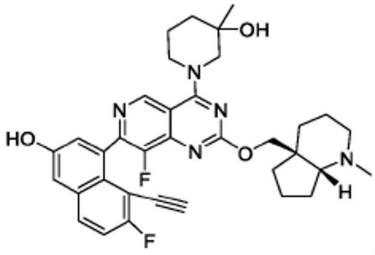
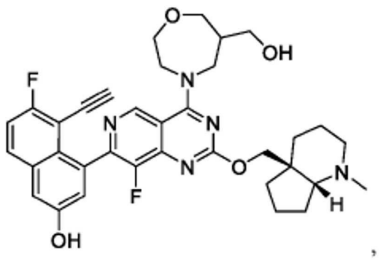
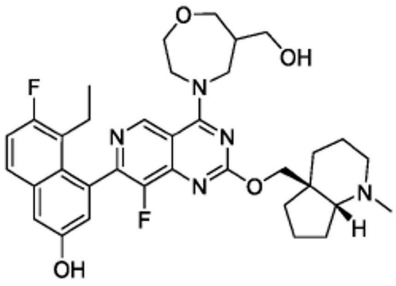
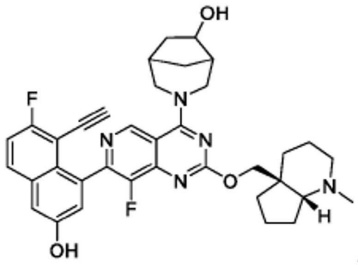
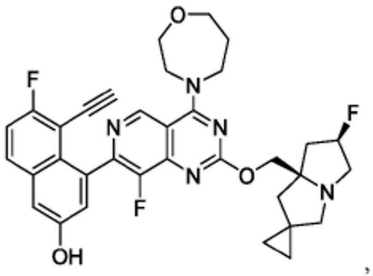
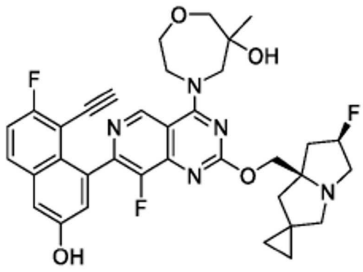

이성질체 1,

이성질체 2,


,

,

,


,

,

,

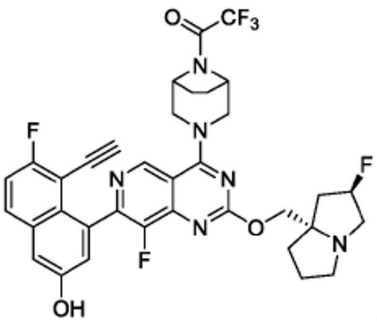
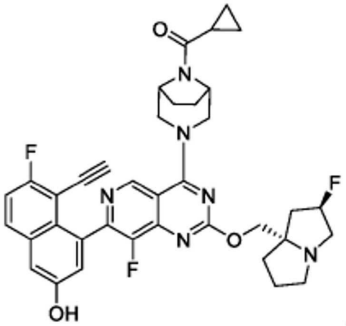
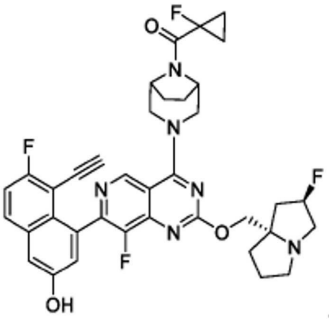
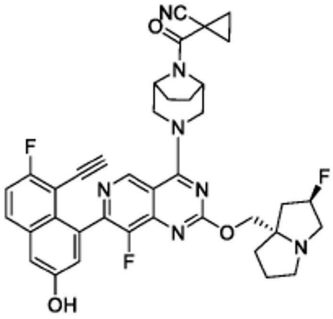
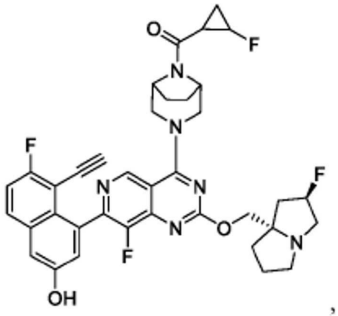
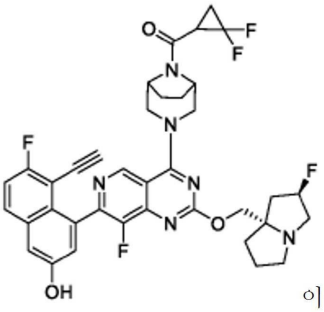
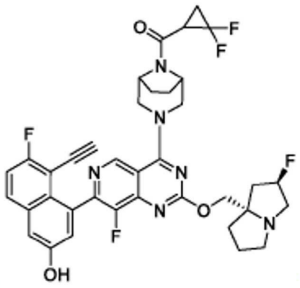
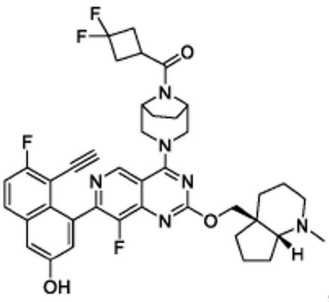
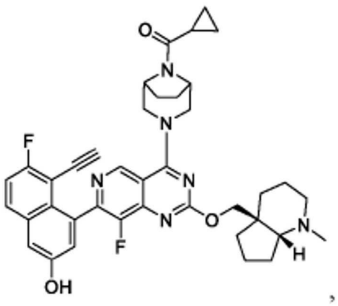
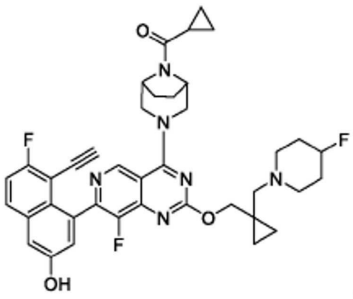

,

,

,

,

,

,

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,
이성질체 1,

이성질체 2,

,

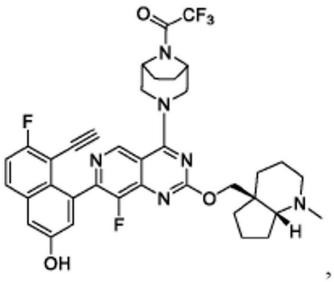
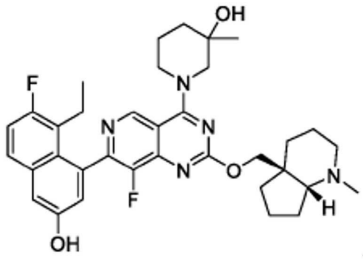
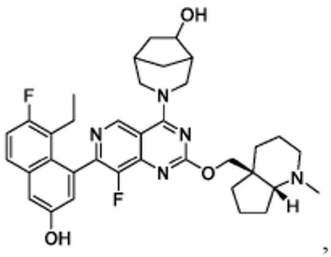
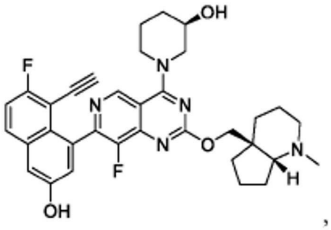
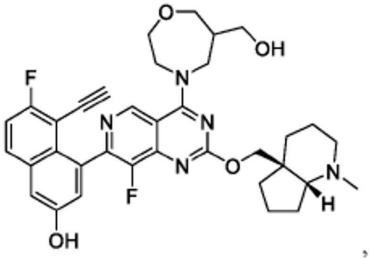
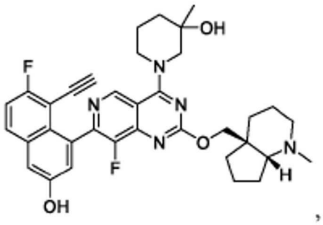
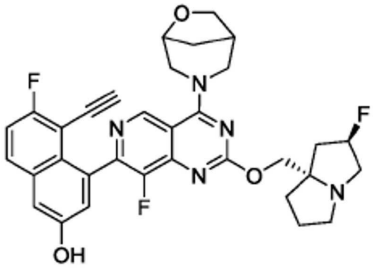
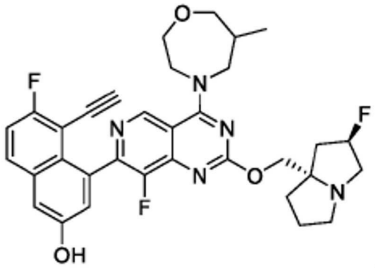
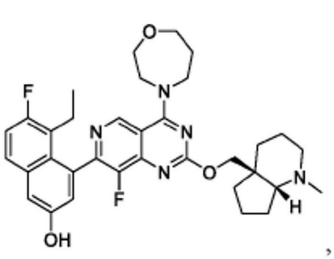
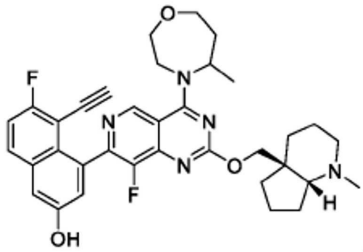
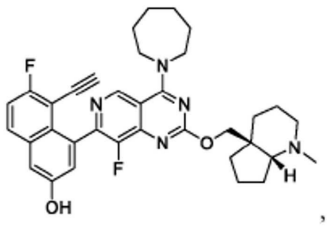
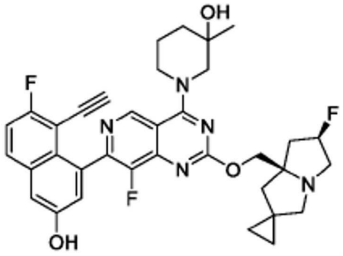
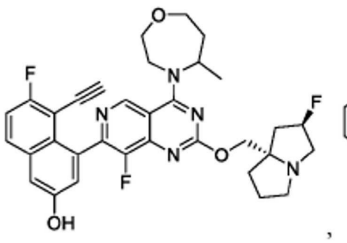
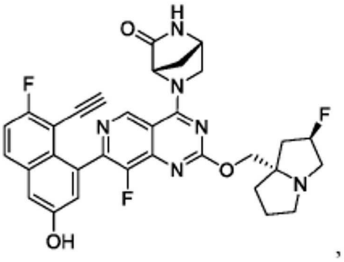

,

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

이성질체 1,

이성질체 2,

이성질체 1,

이성질체 2,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

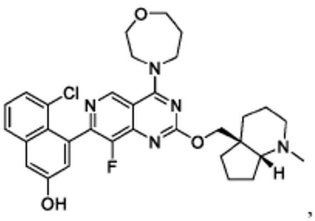
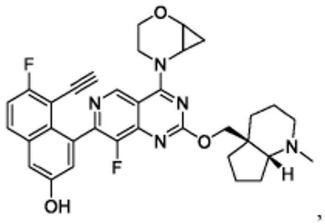
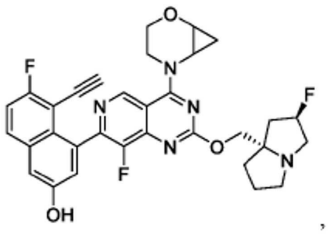
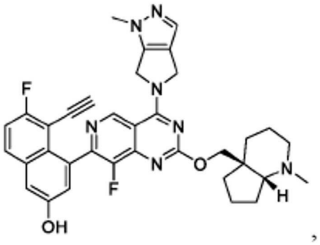
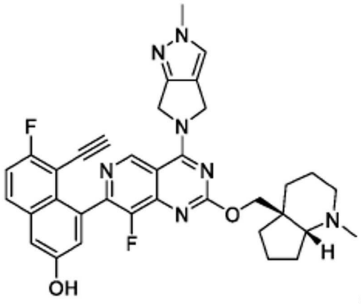
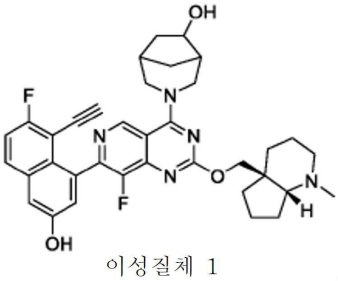
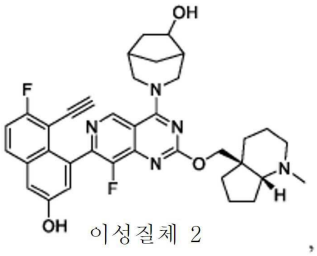
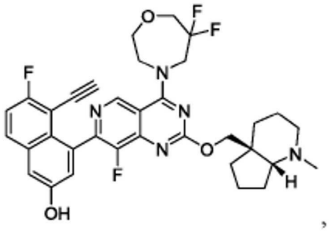
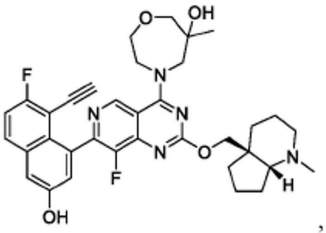
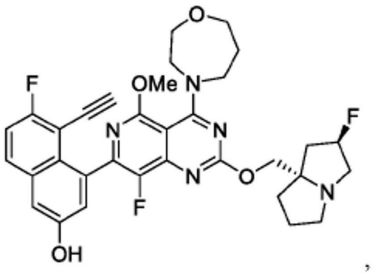
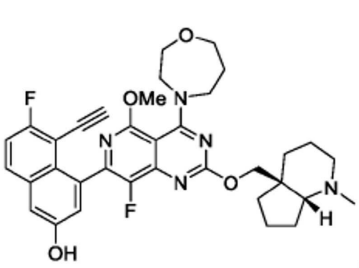
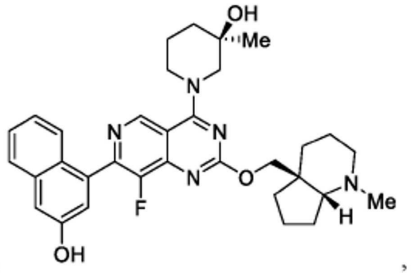

,

,

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,

,

,

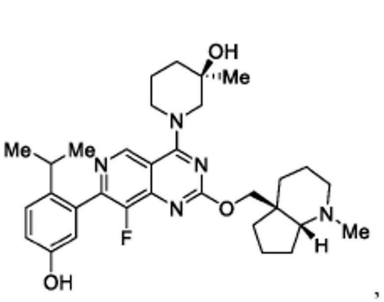
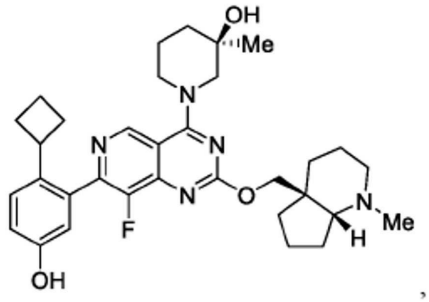
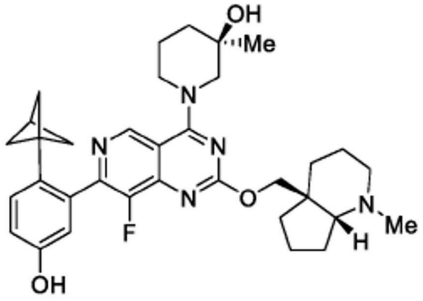
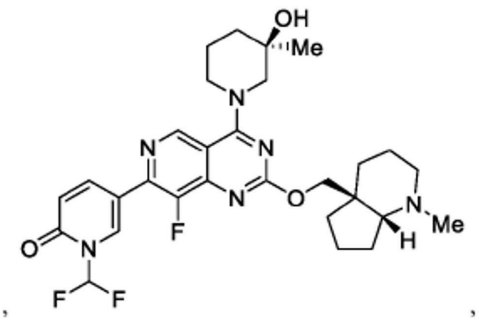
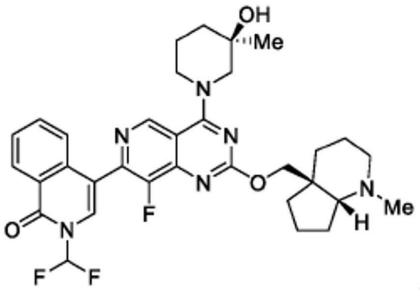
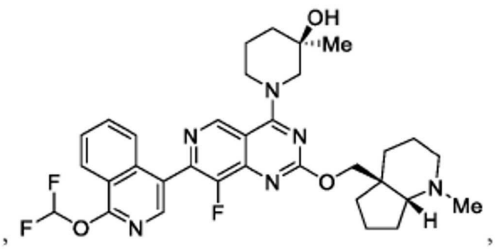
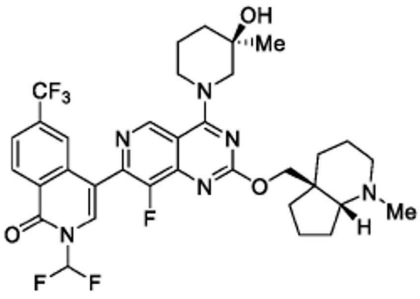
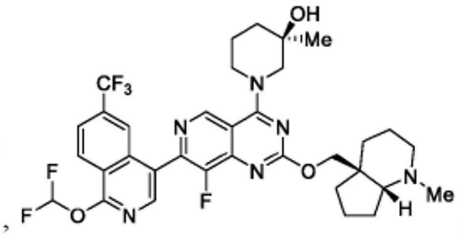

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

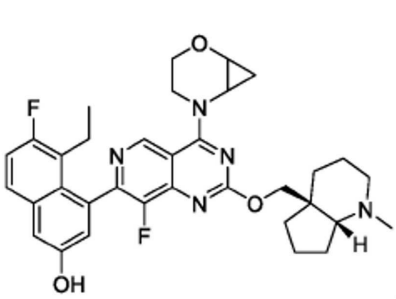
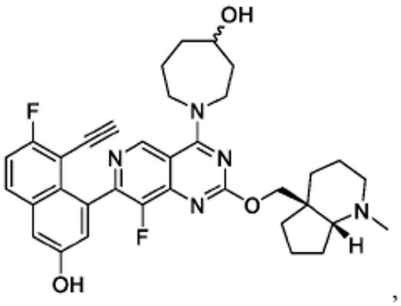
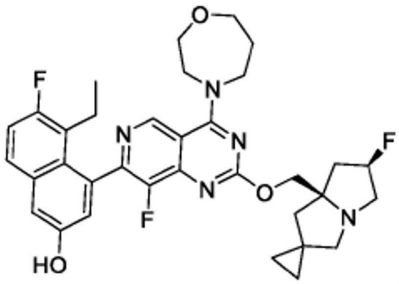
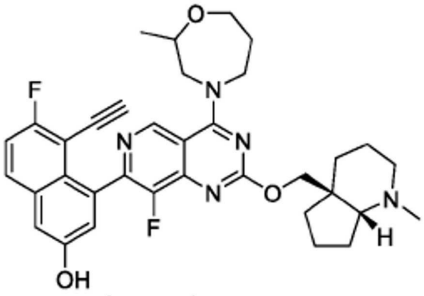
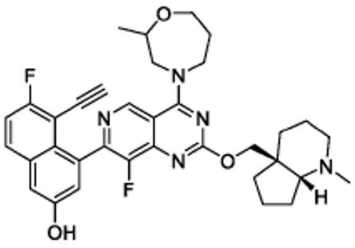
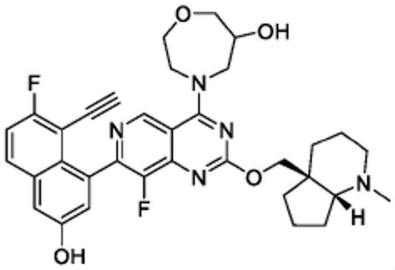
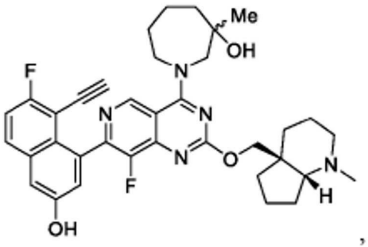
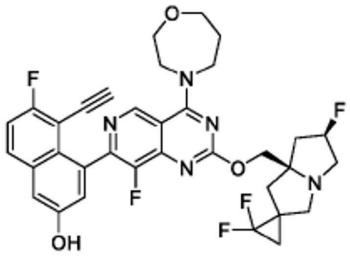
,

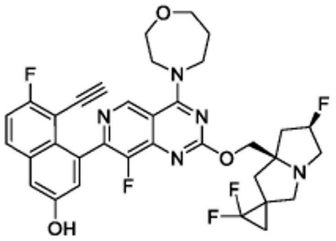
,

,

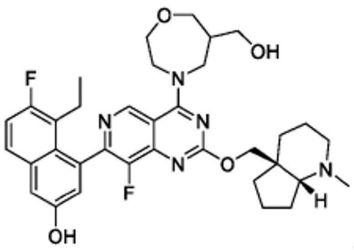

,

,

,

,

,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

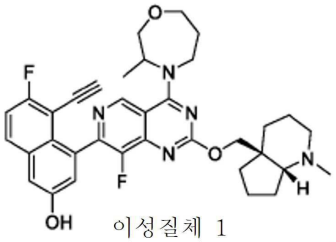

,

,

,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

,

,

이성질체 1
,



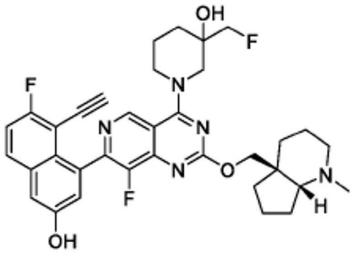
이성질체 2 ,



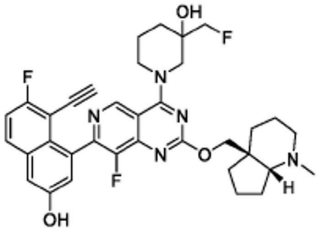
,



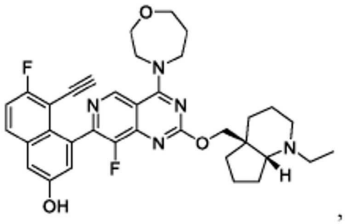
이성질체 1 ,



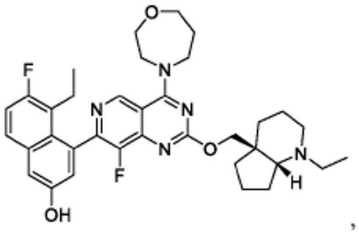
이성질체 1 ,



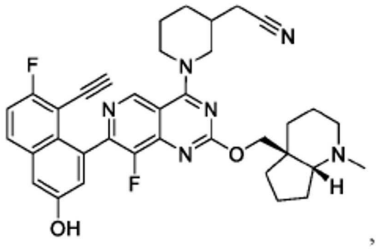
이성질체 2 ,



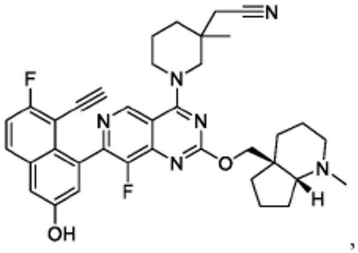
,



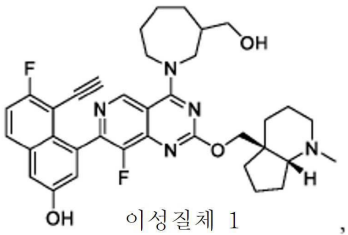
,



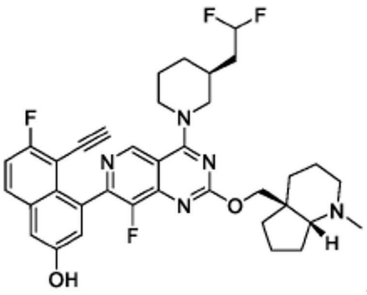
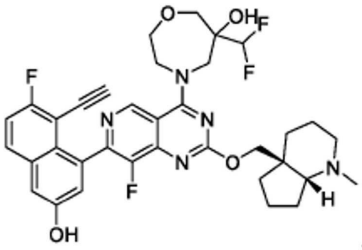
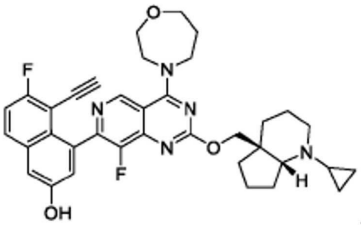
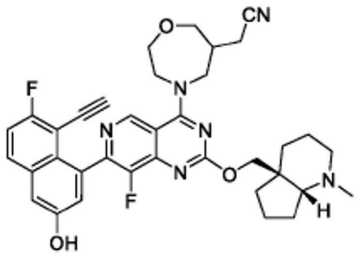
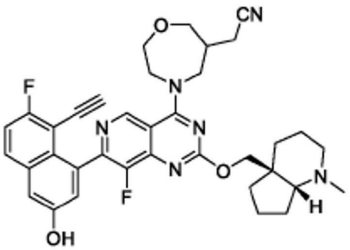
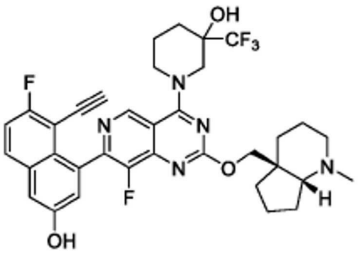
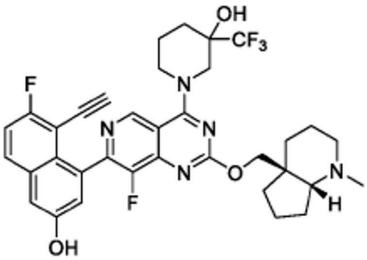
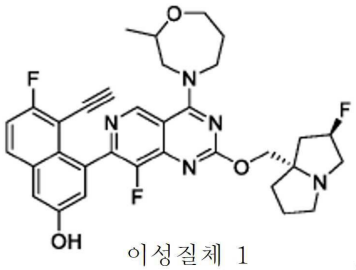
,

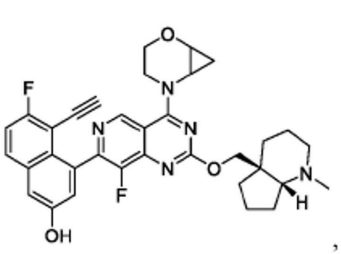
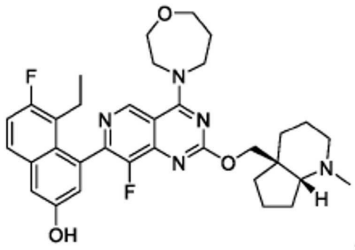
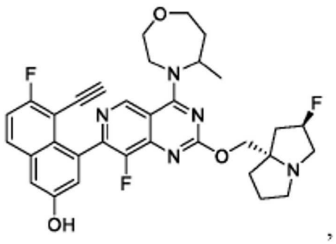


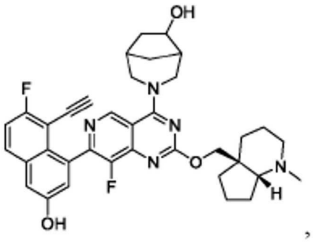
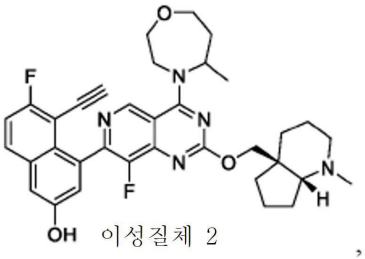
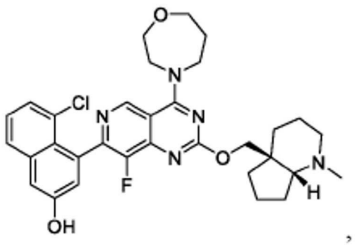
,

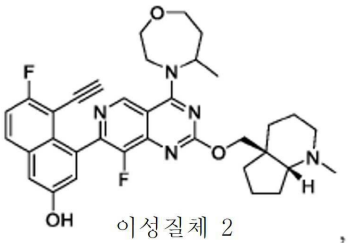
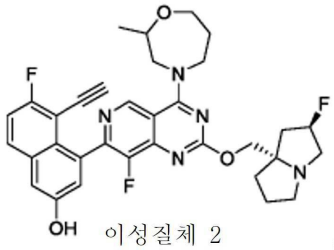
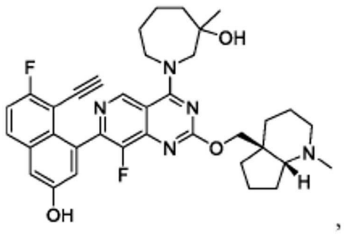


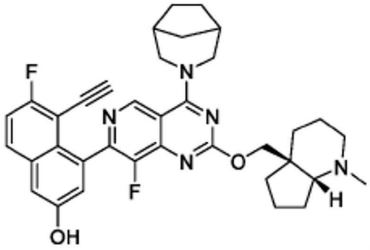
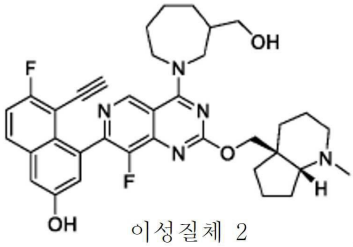
이성질체 1 ,

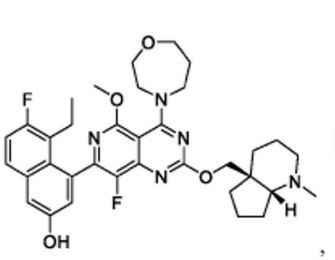
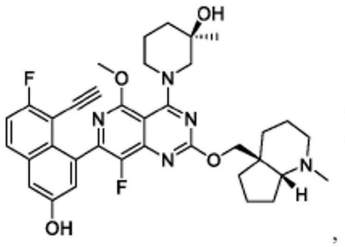
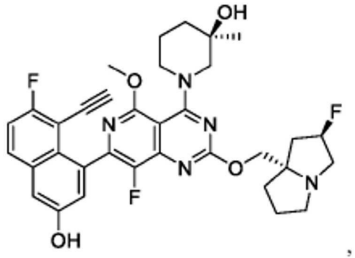

,

,

,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

이성질체 1
,

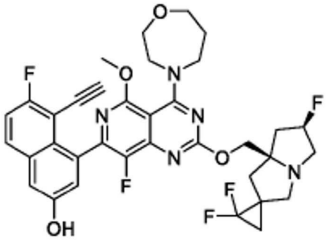

,

,

,


,

이성질체 2 ,

,

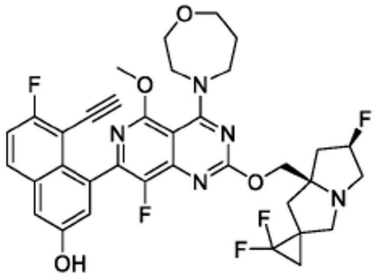

이성질체 2 ,

이성질체 2 ,

,


,

이성질체 2 ,

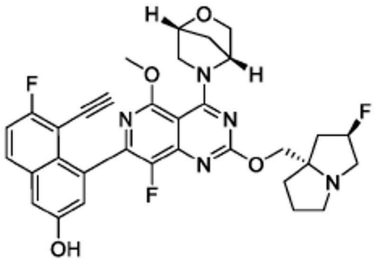

,

,

,

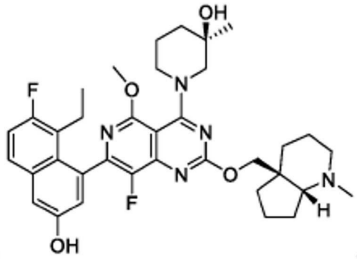


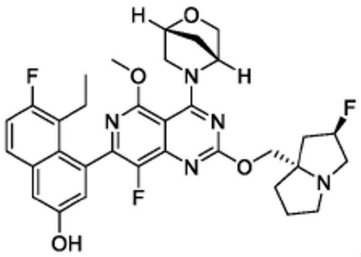
이성질체 1

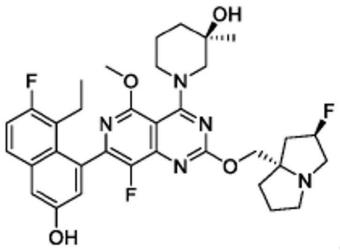


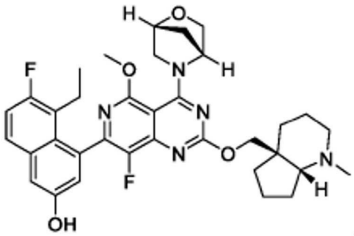
이성질체 2

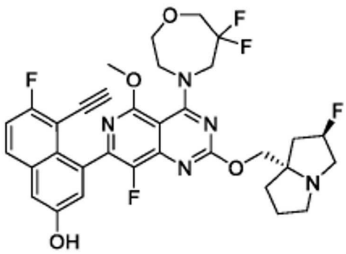


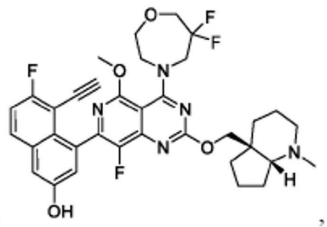


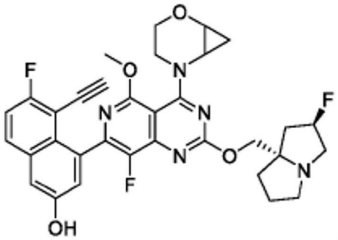


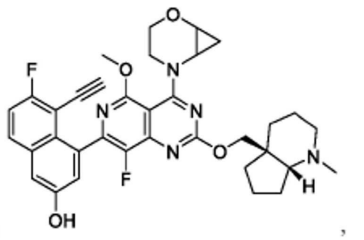


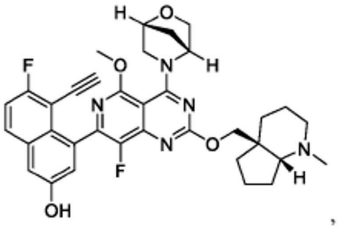
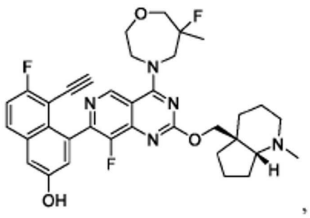
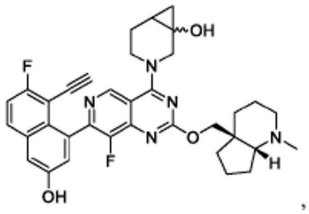
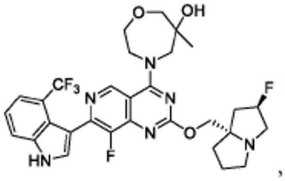
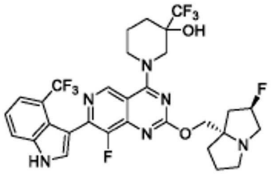
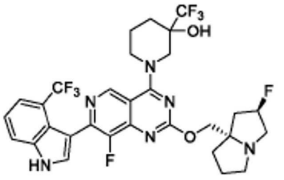
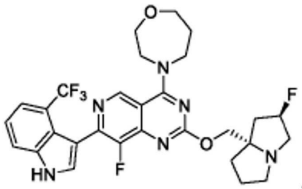
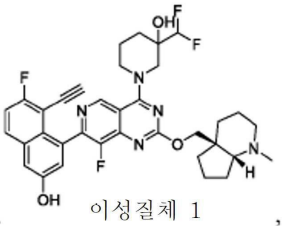
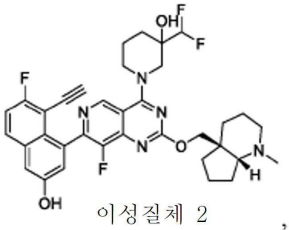
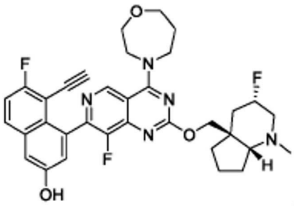
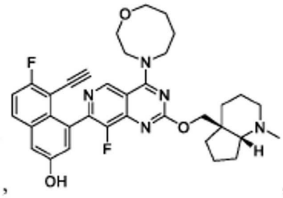
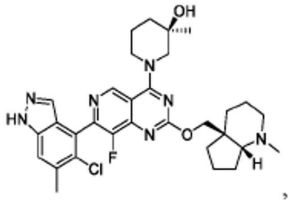
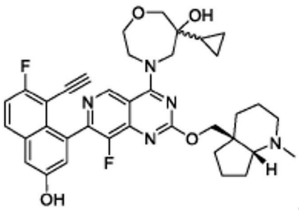
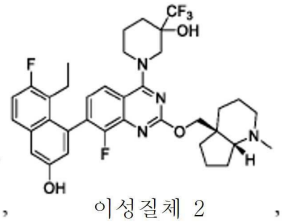
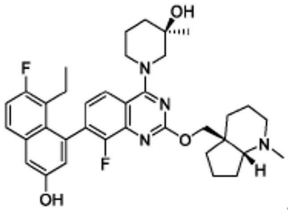
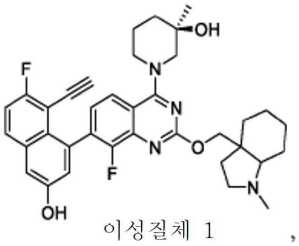
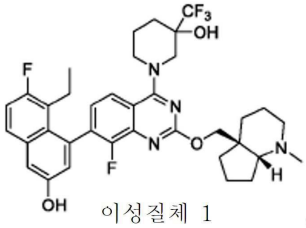
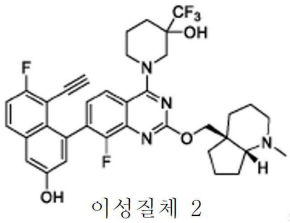


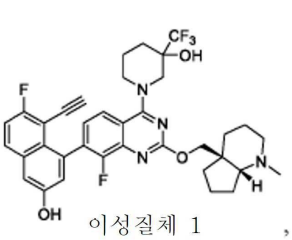
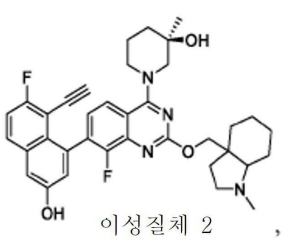
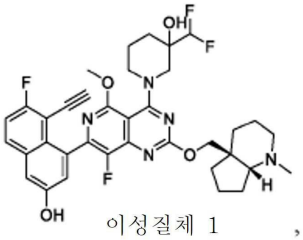
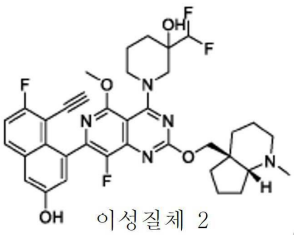
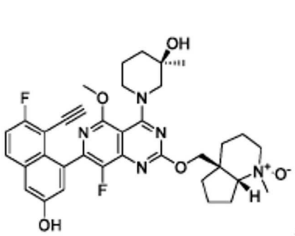
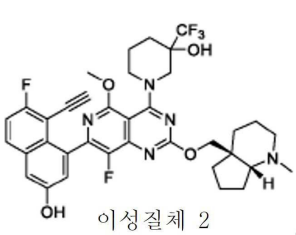
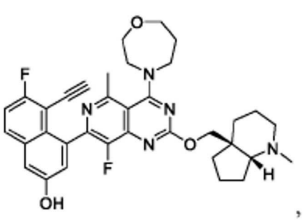
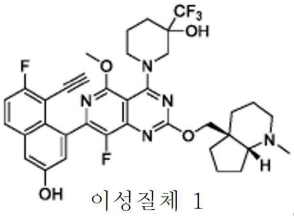
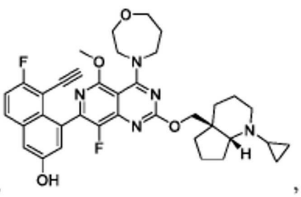
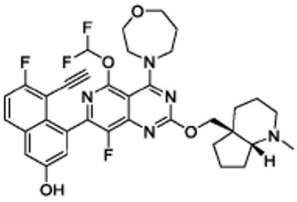
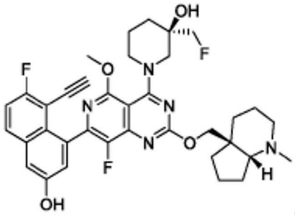
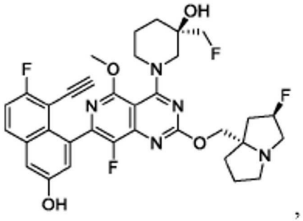
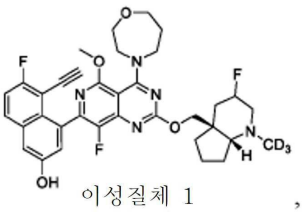
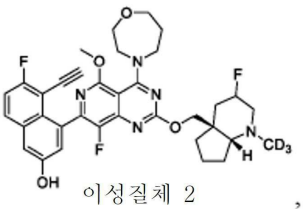
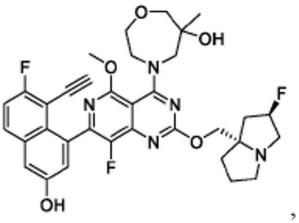
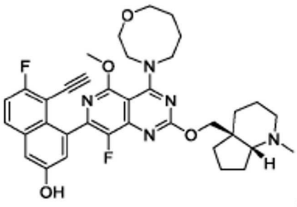
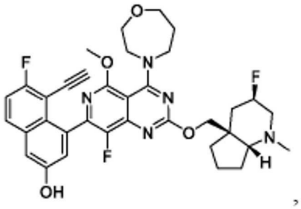
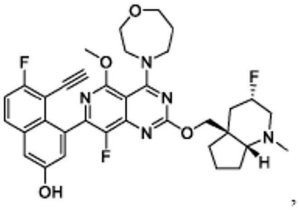


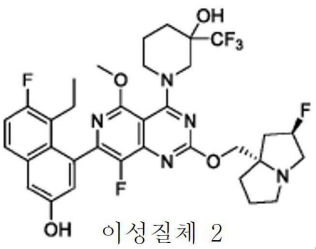
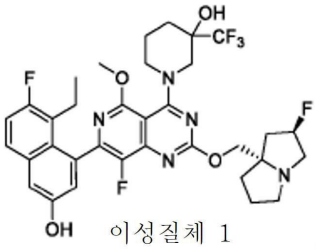
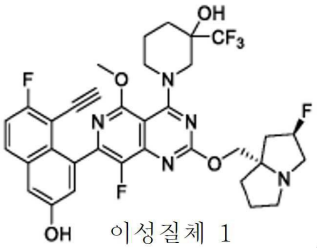
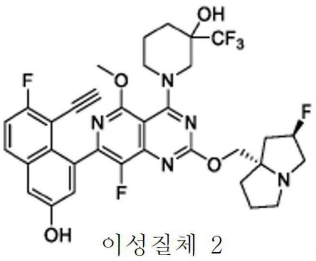
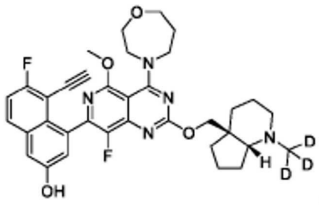
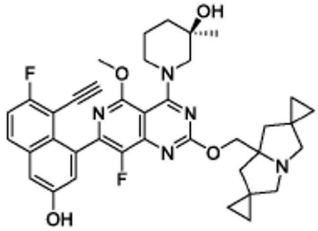
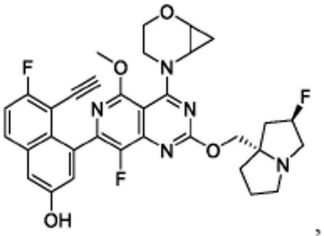
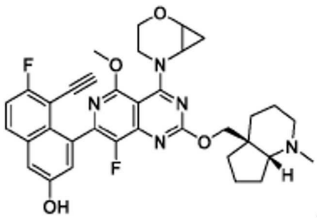
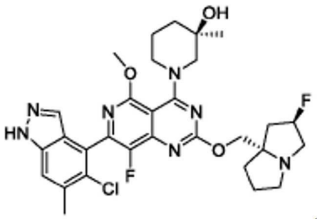
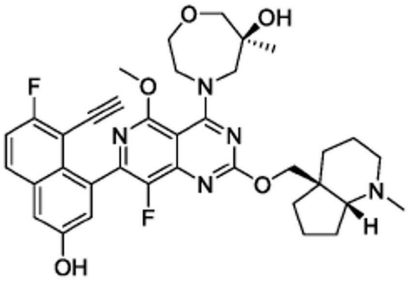







,

,

,

,

이성질체 2 ,

이성질체 1 ,

,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

이성질체 2 ,

,

이성질체 1 ,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,


이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

이성질체 2 ,

,

이성질체 1 ,

,

,

,

,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,


이성질체 2 ,

이성질체 1 ,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

, 및

.

청구항 44

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진- 7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4- 일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6- 플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4- (1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-{8-플루오로-2-[(1-{[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸}시클로프로필)메톡시]-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}나프탈렌-2-올;

4-[2-({1-[(디메틸아미노)메틸]시클로프로필}메톡시)-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-[8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-2-({1-[(피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

6-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2¿6-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온;

4-[2-({1-[(디메틸아미노)메틸]시클로프로필}메톡시)-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-설폰아미드;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메탄설포닐피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모

르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-[8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2R)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-카보니트릴;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-1¿6,2,5-티아디아제판-1,1-디온;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{9-옥사-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올 이성질체 1;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올 이성질체 2;

1-[7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

1-[7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-

8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

(3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

(1R,5S,6R)-3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-올;

2-[1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일]아세토니트릴;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.3.1]노난-9-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-하이드록시피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-하이드록시피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[4-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나

프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[3-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[3-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진- 7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-

8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-1-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1¿6-티오모르폴린-1,1-디온;

(9aR)-8-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-옥타하이드로피페라지노[2,1-c]모르폴린-4-온;

(8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메탄설포닐피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-설폰아미드;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자

비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2R)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(8aS)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)모르폴린-2-카보니트릴;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-카보니트릴;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-메틸-1¿6,2,5-티아디아제판-1,1-디온;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3S)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-8-메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

(8aS)-7-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나

프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.3.1]노난-9-올;

(3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-5-(디플루오로메틸)-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[4-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-5-메틸-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{9-옥사-3-아자비시클로[4.2.1]노난-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

(3R)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3S)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메톡시-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메톡시-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올;

(1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온;

1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(1-플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐]시클로프로판-1-카보니트릴;

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(2-플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(2,2-디플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(2,2-디플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(옥산-4-카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-[3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-7-6플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-[(1s,4s)-4-하이드록시시클로헥산카보닐]-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-메탄설포닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4aS,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{6-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-(아제판-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-

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

(1*S*,4*S*)-5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{1-메틸-1H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-{8-플루오로-2-[(1-메틸-옥타하이드로-1H-인돌-3a-일)메톡시]-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-메틸-2H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올 이성질체 1;

3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올 이성질체 2;

4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

(4*R*)-4-[(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노]피롤리딘-2-온

4-[2-({1H,2H,3H,5H,9bH-벤조[a]피롤리진-9b-일}메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-메틸-2H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-

옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[5-하이드록시-2-(프로판-2-일)페닐]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-시클로부틸-5-하이드록시페닐)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-{비시클로[1.1.1]펜탄-1-일}-5-하이드록시페닐)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(디플루오로메틸)-1,2-디하이드로피리딘-2-온;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-2-(디플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-1-온;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[1-(디플루오로메톡시)이소퀴놀린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-2-(디플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-1-온;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[1-(디플루오로메톡시)-6-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[5-하이드록시-2-(프로판-2-일)페닐]퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-시클로부틸-5-하이드록시페닐)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-4-올;

5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((6'*R*,7a'*R*)-6'-플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제판-3-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올

이성질체 1;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 1;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 2;

4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-에틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에틸-4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-에틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-플루오로나프탈렌-2-올;

2-(1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세토니트릴;

2-(1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-일)아세토니트릴;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)아제판-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

4-(4-((*S*)-3-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

6-(디플루오로메틸)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-시클로프로필옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

2-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-일)아세토니트릴 이성질체 1;

2-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-일)아세토니트릴 이성질체 2;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 1;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 2;

4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-클로로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제판-3-올;

4-(4-(3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)아제판-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(6-플루오로-6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-1-올;

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

1-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

1-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판;

3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사조칸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

(3*R*)-1-(7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

6-시클로프로필-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

(*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸옥타하이드로-3aH-인돌-3a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

(3*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸옥타하이드로-3aH-인돌-3a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

(4a*S*,7a*R*)-4a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((*R*)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)-1-메틸옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1-옥사이드;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메틸-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-시클로프로필옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(5-(디플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올;

(*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-

4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사조칸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*R*,4aS,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

(*R*)-1-(2-((1'H,3'H,5'H-디스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-시클로프로판]-7a'(7'H)-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

(3*R*)-1-(7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올; 및

4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 경구 투약 형태.

청구항 47

KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H의 억제를 필요로 하는 대상체에서 이를 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물, 조성물, 또는 투약 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48

KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H 억제에 민감한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물, 조성물, 또는 투약 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물, 조성물, 또는 투약 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물, 조성물, 또는 투약 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 암은 췌장암, 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 암은 비소세포폐암인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2023년 4월 27일에 출원된 미국 가출원 63/498,576호; 2023년 3월 30일에 출원된 미국 가출원 63/493,037호; 2023년 1월 30일에 출원된 미국 가출원 63/482,229호; 2022년 12월 21일에 출원된 미국 가출원 63/476,436호; 2022년 11월 23일에 출원된 미국 가출원 63/384,884호; 2022년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 63/378,352호; 및 2022년 8월 16일에 출원된 미국 가출원 63/371,567호의 우선권 이익을 주장하며, 이들 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 KRAS 억제제를 제공한다. 이 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

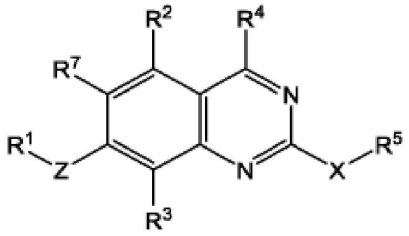
배 경 기 술

[0005] KRAS 종양유전자는 다양한 세포 신호전달 과정에 관여하는 GTPase의 RAS 계열의 구성원이다. KRAS 돌연변이는 췌장암의 무려 90%를 포함하여 모든 종양의 최대 30%에 존재하는 기능 획득 돌연변이이다. KRAS 1차 아미노산 서열의 코돈 12 및 13에서 미스센스 돌연변이를 일으키는 단일 뉴클레오티드 치환은 폐 선암종에서 KRAS 유도 돌연변이의 약 40%를 차지하며, G12C 전환이 가장 일반적인 활성화 돌연변이이다. KRAS G12C 돌연변이는 폐 선암종의 약 13%에서 발생하고 결장직장 선암종의 약 3%에서 발생하며, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 췌장암, 및 자궁암에도 존재한다. KRAS G12D 돌연변이는 췌장관암 전체 환자 중 28%, 대장암 전체 환자 중 13%, 비소세포폐암 전체 환자 중 4%, 위암 전체 환자 중 3%에서 발생한다. 예를 들어, https://www.mycancergenome.org/content/alteration/kras-g12d/ 참조. 이 단백질의 임상적 중요성으로 인해 RAS 억제제를 개발하려는 시도가 많이 있었지만, 이러한 시도는 대부분 실패하였다. 따라서 돌연변이 KRAS를 억제하는 제제가 요구된다.

발명의 내용

[0006] 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물:

[0007] [화학식 I]

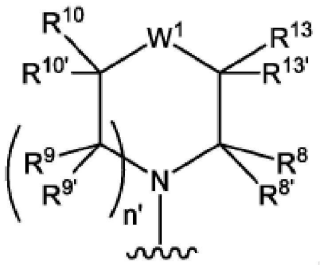
[0008]  ;

[0009] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 식에서

[0010] Z는 결합, O, NR^e, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0011] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, C_2-C_4알키닐옥시, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알콕시, C_3-C_8시클로알킬(예를 들어, C_3-C_4시클로알킬) (1, 2, 또는 3개의 할로기로 임의로 치환됨), 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0012] R^2, R^3, 및 R^7은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0013] R^4는 $-NHR^{50}$ 또는  이고,

[0014] 여기서,

[0015] R^{50}은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0016] n'은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0017] R^8, $R^{8'}$, R^9, $R^{9'}$, R^{10}, $R^{10'}$, R^{13}, 및 $R^{13'}$은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0018] R^8 및 R^9는 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0019] R^8 및 R^{10}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0020] R^8 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0021] R^9 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0022] R^{10} 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0023] R^{8} 및 $R^{8'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0024] R^{9} 및 $R^{9'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0025] R^{10} 및 $R^{10'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0026] R^{13} 및 $R^{13'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하고(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨);

[0027] W^1은 $CR^{11}R^{12}$, NR^{17}, $NR^{15''}C(O)$, $C(O)NR^{15''}$, $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$, O, CH_2O, OCH_2, SO_2, $SO_2NR^{15'}$, 또는 $P(O)CH_3$이고, 여기서,

[0028] n은 0 또는 1이고;

[0029] R^{11} 및 R^{12}는 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 디메틸포스피노, 디메틸설폰아미드, 할로, 하이드록시, 및 메틸설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0030] R^{11} 및 R^{12}는 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 4 내지 6원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0031] R^{11} 및 R^{13}은 이들이 부착된 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 임의로 함유하고, 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0032] R^{13} 및 R^{15}는 함께 CH_2를 형성하고;

[0033] $R^{15'}$은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬이고;

[0034] $R^{15''}$은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0035] R^{17}은 C_1-C_3알킬카보닐, C_3-C_6시클로알킬카보닐, 할로C_1-C_3알킬카보닐, 메틸설포닐, 및 테트라하이드로피라닐카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_3-C_6시클로알킬 및 테트라하이드로피라닐은 시아노, 할로, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0036] X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0037] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클

로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 추가로 임의로 치환됨); 또는

[0038] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고;

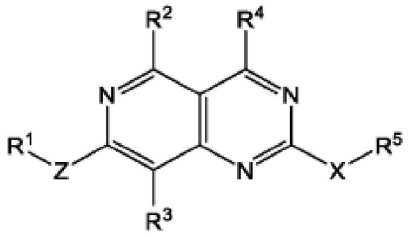
[0039] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, C_1-C_3알킬카보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0040] 특정 양태에서, R^7은 클로로이다.

[0041] 일부 양태에서, R^7은 수소이다.

[0042] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물:

[0043] [화학식 II]



[0044] ;

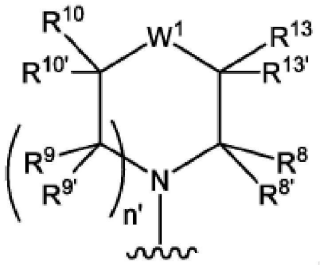
[0045] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 식에서

[0046] Z는 결합, O, NR^e, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0047] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, C_2-C_4알키닐옥시, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알콕시, C_3-C_8시클로알킬(예를 들어, C_3-C_4시클로알킬) (1, 2, 또는 3개의 할로기로 임의로 치환됨), 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 페닐은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0048] R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3알킬),

$-C(O)N(C_1-C_3$알킬$)_2$, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[0049] R^4는 $-NHR^{50}$ 또는 이고,

[0050] 여기서,

[0051] R^{50}은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0052] n'은 0, 1, 2, 3이고;

[0053] R^8, $R^{8'}$, R^9, $R^{9'}$, R^{10}, $R^{10'}$, R^{13}, 및 $R^{13'}$은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0054] R^8 및 R^9는 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0055] R^8 및 R^{10}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0056] R^8 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0057] R^9 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0058] R^{10} 및 R^{13}은 함께 C_1-C_3알킬렌을 형성하거나; 또는

[0059] R^8 및 $R^{8'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0060] R^9 및 $R^{9'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0061] R^{10} 및 $R^{10'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0062] R^{13} 및 $R^{13'}$은 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하고(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨);

[0063] W^1은 $CR^{11}R^{12}$, NR^{17}, $NR^{15''}C(O)$, $C(O)NR^{15''}$, $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$, O, CH_2O, OCH_2, SO_2, $SO_2NR^{15'}$, 또는 $P(O)CH_3$이고, 여기서,

[0064] n은 0 또는 1이고;

[0065] R^{11} 및 R^{12}는 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 디메틸포스피노, 디메틸설폰아미드, 할로, 하이드록시, 및 메틸설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0066] R^{11} 및 R^{12}는 이들이 부착된 원자와 함께, 산소 원자 또는 SO_2 기를 임의로 함유하는 4 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0067] R^{11} 및 R^{13}은 이들이 부착된 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 또는 5원 고리를 형성하거나(여기서 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 임의로 함유하고, 고리는 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0068] R^{13} 및 R^{15}는 함께 CH_2를 형성하고;

[0069] $R^{15'}$은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬이고;

[0070] $R^{15''}$은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0071] R^{17}은 C_1-C_3알킬카보닐, C_3-C_6시클로알킬카보닐, 할로C_1-C_3알킬카보닐, 메틸설포닐, 및 테트라하이드로피라닐카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_3-C_6시클로알킬 및 테트라하이드로피라닐은 시아노, 할로, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0072] X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0073] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 추가로 임의로 치환됨); 또는

[0074] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고;

[0075] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, C_1-C_3알킬카보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0076] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물을 제공하며, 여기서 R^2는 메톡시이다.

[0077] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^4는 $-NHR^{50}$이고, R^{50}은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 고리이고, 고리는 C_1-C_3알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0078] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $CR^{11}R^{12}$, $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$, O, SO_2, $SO_2NR^{15'}$, 또는 $P(O)CH_3$이고, R^{11}, R^{12}, n, R^{15}, 및 $R^{15'}$는 상기 정의된 바와 같다.

[0079] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $CR^{11}R^{12}$이다.

[0080] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 NR^{17}이다.

[0081] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $NR^{15''}C(O)$이다.

[0082] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $C(O)NR^{15''}$이다.

[0083] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $N(C(O)(CH_2)_nOR^{15})$이다.

[0084] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 O이다.

[0085] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 CH_2O이다.

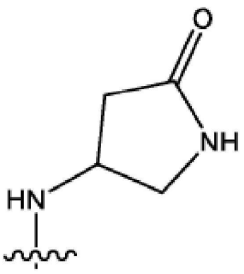
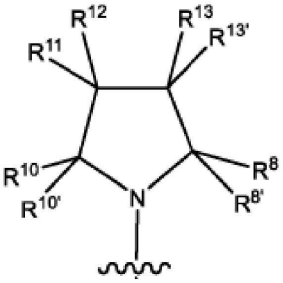
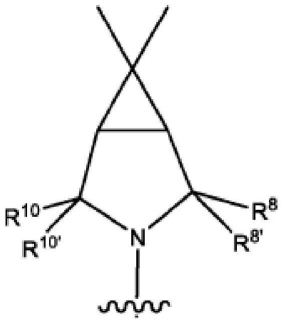
[0086] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 OCH_2이다.

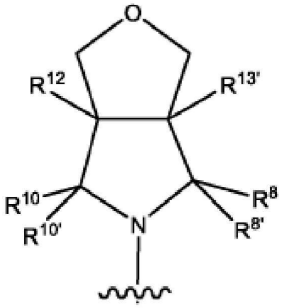
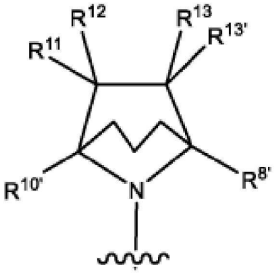
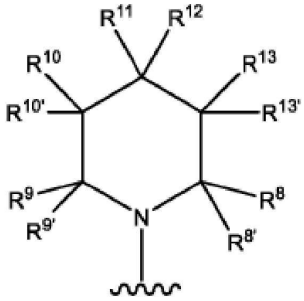
[0087] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 SO_2이다.

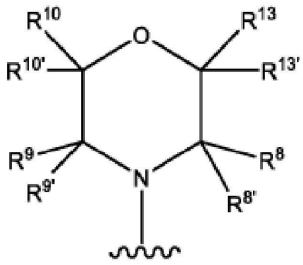
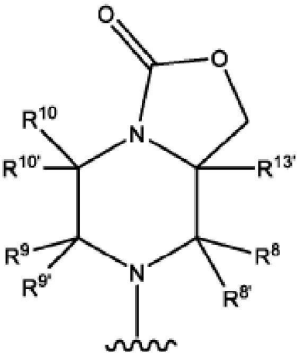
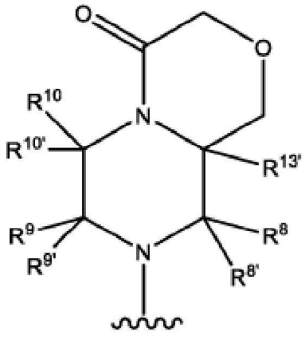
[0088] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $SO_2NR^{15'}$이다.

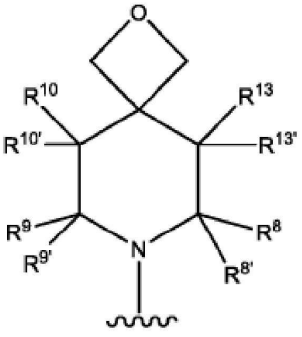
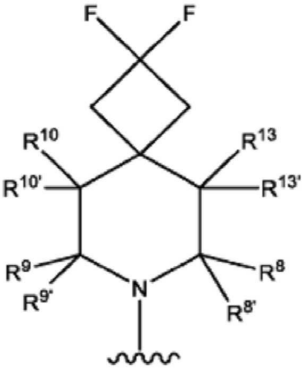
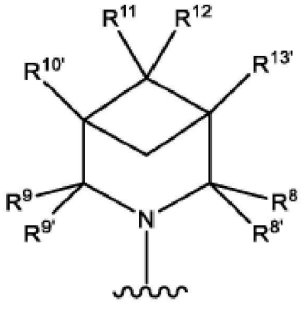
[0089] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 W^1은 $P(O)CH_3$이다.

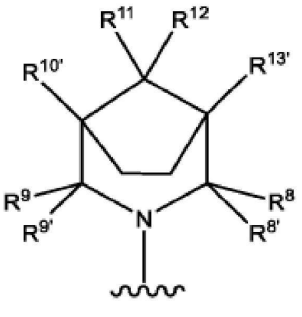
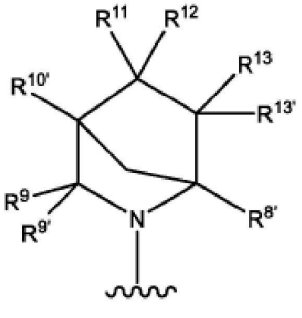
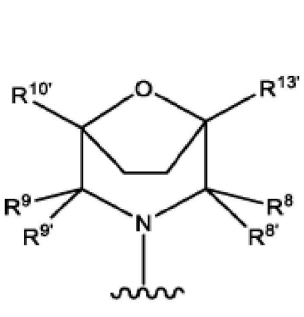
[0090] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

R^4는  ,  ,  ,

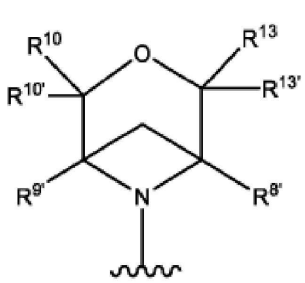
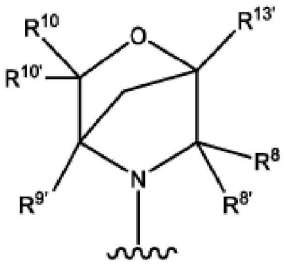
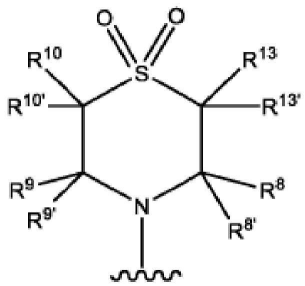
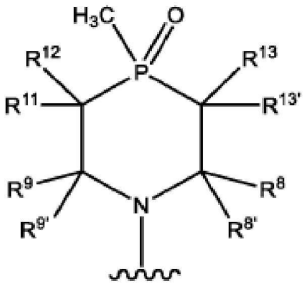
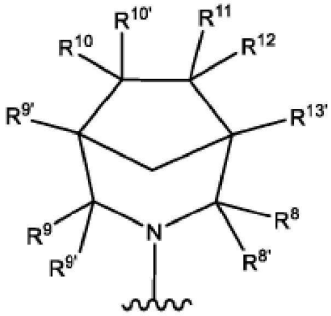
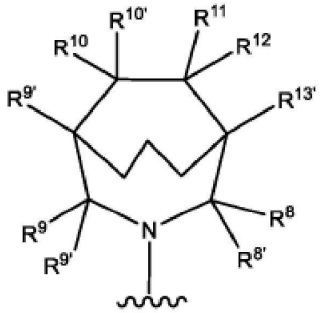
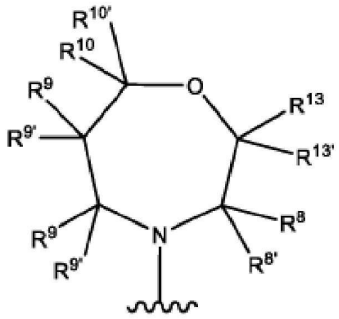
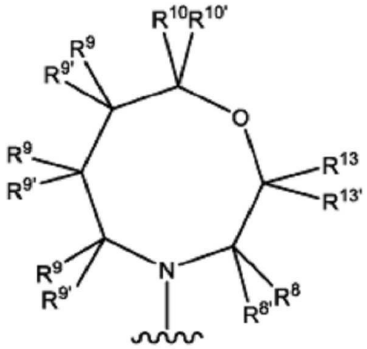
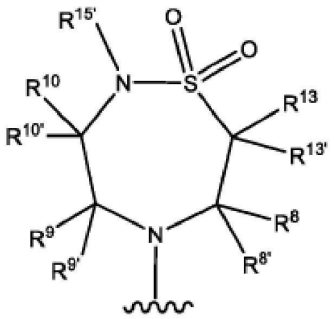
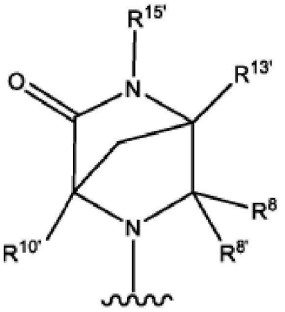
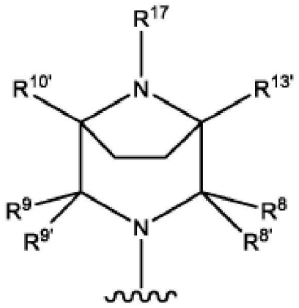
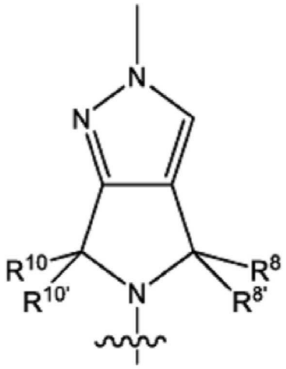
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

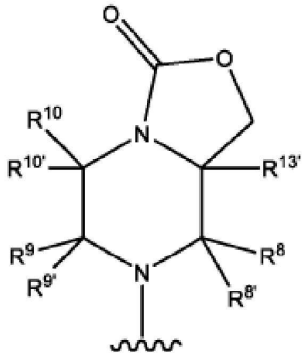
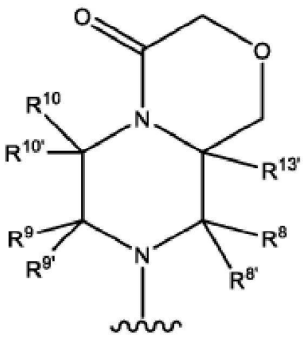
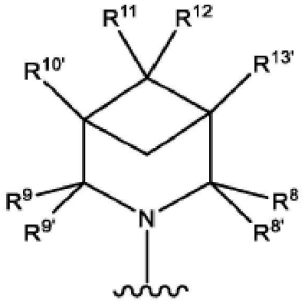
 ,  ,  ,

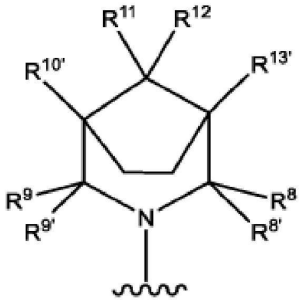
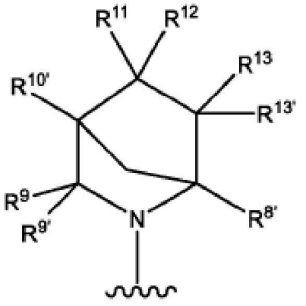
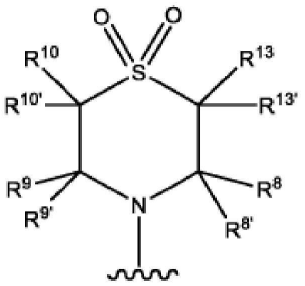
 ,  ,  ,

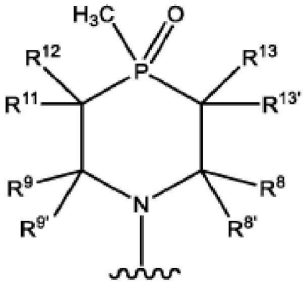
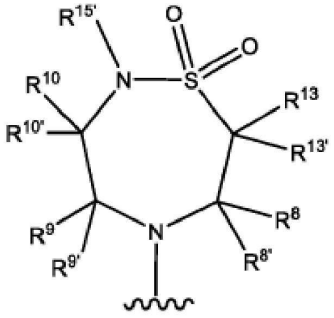
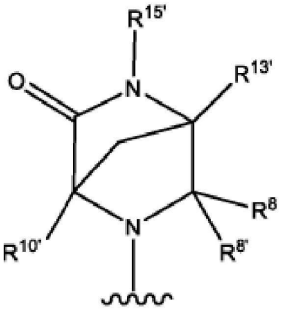
 , , ,

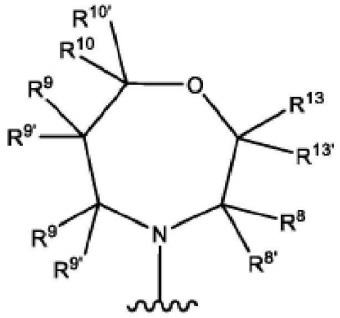
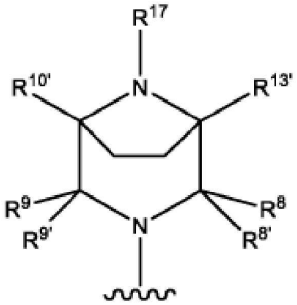

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

이고, 〰는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타낸다.

[0091] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^4는

[0092] , , ,

[0093] , , ,

[0094] , , ,

, 또는  이고,

[0095] ~~~ 는 화학식 II의 코어에 대한 부착점을 나타낸다.

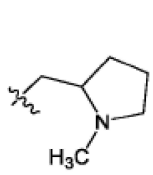
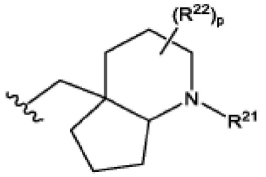
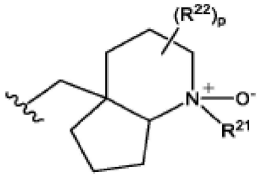
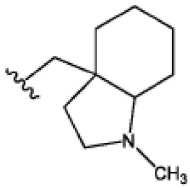
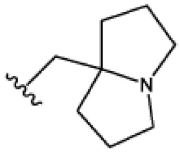
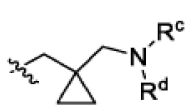
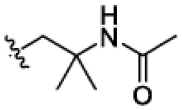
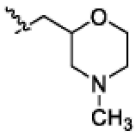
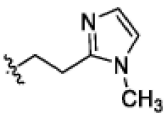
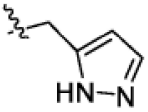
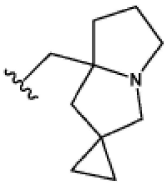
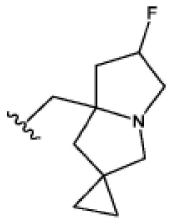
[0096] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^2는 수소이다.

[0097] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^3은 할로이다.

[0098] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 X는 O이다.

[0099] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

[0100] R^5는

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

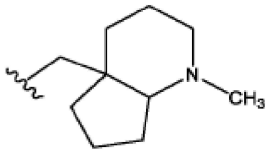
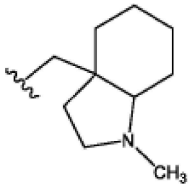
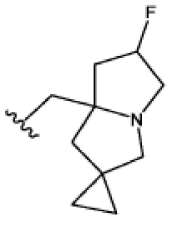
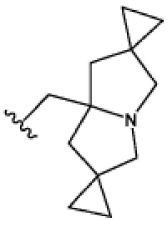
[0101] 각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, C_3-C_6시클로알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0102] R^c 및 R^d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 10원 고리 단환식 또는 이환식 고리를 형성하거나(여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환됨); 또는

[0103] R^c 및 R^d 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, 및 C_1-C_3알킬카보닐로부터 선택된다.

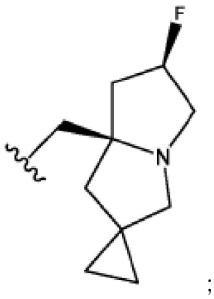
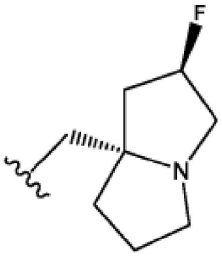
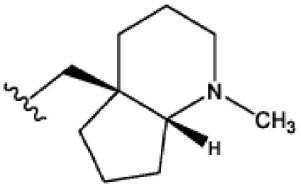
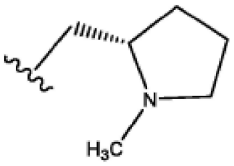
[0104] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, R^6은 3 내지 6원 단환식 고리 시스템, 8 또는 9원 이환식 융합 포화 고리 시스템, 10원 삼환식 포화 고리 시스템, 또는 12원 사환식 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1개 이상의 질소, 산소, 및/또는 황 원자를 임의로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 옥소, 및 (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고; (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 할로기로 추가로 임의로 치환된다.

[0105] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는

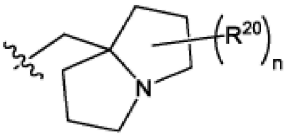
[0106] 


; 또는 
이고;

[0107] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0108] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는

[0109]  ;  ;  ; 또는  이고; 〰 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0110] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는

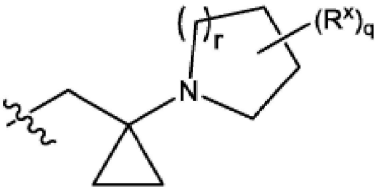
[0111]  이고;

[0112] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0113] 각각의 R^{20}은 할로이고;

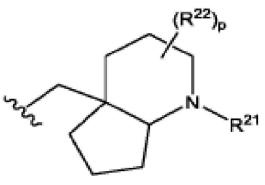
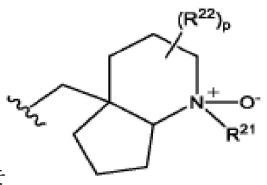
[0114] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0115] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는

[0116]  이고,

[0117] r은 1 또는 2이고; q는 0, 1, 또는 2이고; R^x는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로 C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되고, 〰 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

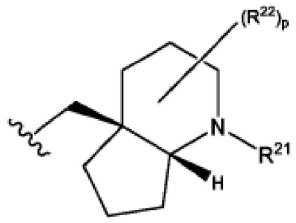
[0118] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는

[0119]  또는  이고,

[0120] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{22}는 할로이고; p는

0 또는 1이고; 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0121] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는



[0122] 이고;

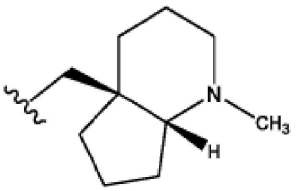
[0123] 는 X에 대한 부착점을 나타내고;

[0124] p는 0 또는 1이고;

[0125] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고; 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0127] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^5는



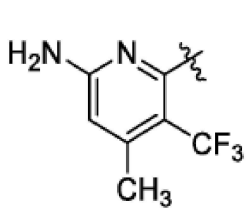
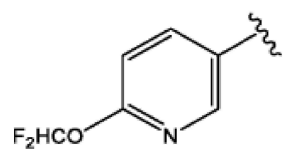
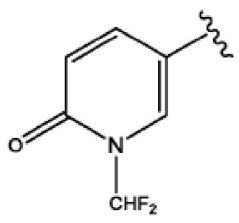
[0128] 이고;

[0129] 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0130] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 Z는 결합이다.

[0131] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 단환식 헤테로아릴 고리이고, 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0132] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은

[0133] , , 또는  이고;

[0134] 는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타낸다.

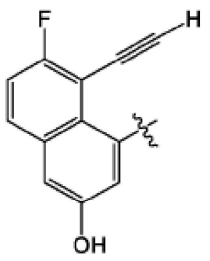
[0135] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

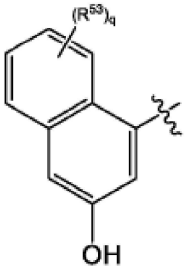
R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_5시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 비시클로[1.1.1]펜타닐), 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된 C_6-C_{10}아릴이다.

[0136] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 아릴 및 헤테로아릴은 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, C_2-C_4알키닐옥시, 아미노, 시아노, 시아노C_1-C_3알콕시, C_3-C_4시클로알킬(1 또는 2개의 할로기로 임의로 치환됨), 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0137] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 나프틸이고, 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환된다.

[0138] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은



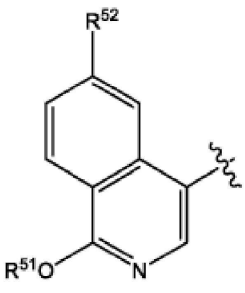
[0139] 또는 

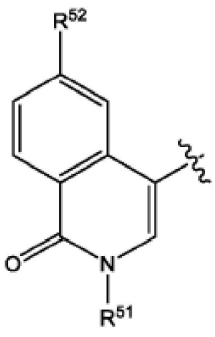
이고;

[0140] R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록시이고; q는 0 내지 4의 정수이고; 은 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타낸다.

[0141] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 페닐이고, 페닐은 C_1-C_3알킬, C_3-C_5시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환된다.

[0142] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 이소퀴놀리닐이고, 이소퀴놀리닐은 할로C_1-C_3알킬 및 할로C_1-C_3알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환된다. 일부 이러한 양태에서, R^1은

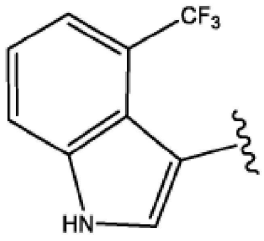


[0143] 또는 

이고;

[0144] R^{51}은 할로C_1-C_3알킬이고; R^{52}는 수소 또는 할로C_1-C_3알킬이고; 〰 는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타낸다.

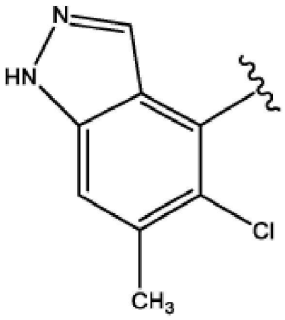
[0145] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 할로C_1-C_3알킬로 치환된 인돌릴이다. 일부 이러한 양태에서, R^1은



[0146] 이고,

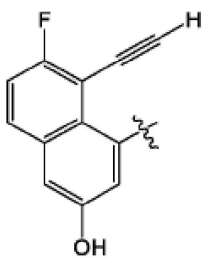
[0147] 〰 는 화학식 I 또는 II의 코어에 대한 부착점을 나타낸다.

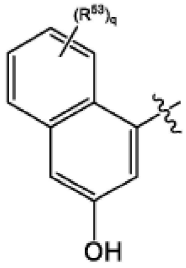
[0148] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 R^1은 C_1-C_3알킬 및 할로로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 인다졸릴이다. 일부 이러한 양태에서, R^1은



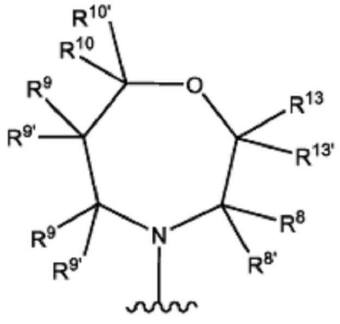
[0149] 이다.

[0150] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

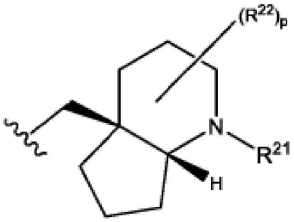




[0151] R^1은 또는 이고; R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록시이고; q는 0 내지 4의 정수이고;



[0152] R^4는 이고;

[0153] R^5는  이고;

[0154] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타내고;

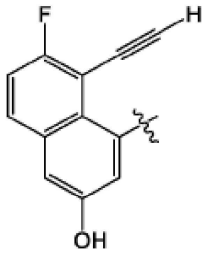
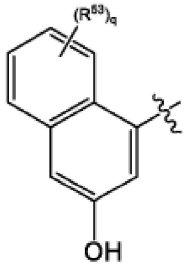
[0155] p는 0 또는 1이고;

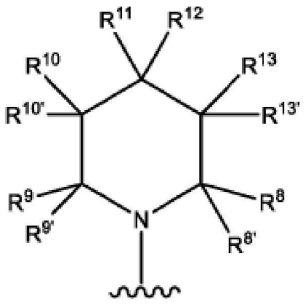
[0156] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

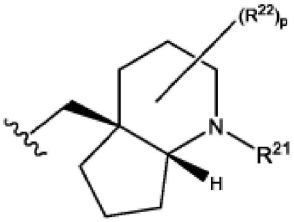
[0157] R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고;

[0158] ∿ 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0159] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

[0160] R^1은  또는  이고; R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록시이고; q는 0 내지 4의 정수이고;

[0161] R^4는  이고;

[0162] R^5는  이고;

[0163] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타내고;

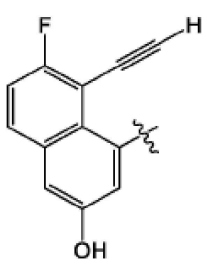
[0164] p는 0 또는 1이고;

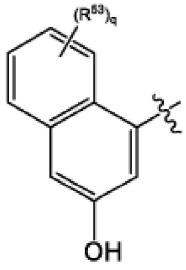
[0165] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고;

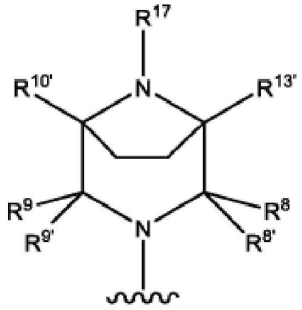
[0167]  는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0168] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

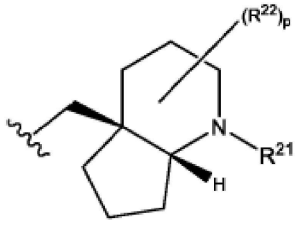




[0169] R^1은 또는 이고; R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록실이고; q는 0 내지 4의 정수이고;



[0170] R^4는 이고;



[0171] R^5는 이고;

[0172] 는 X에 대한 부착점을 나타내고;

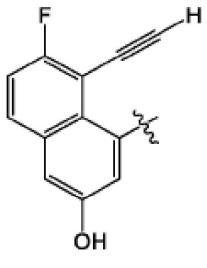
[0173] p는 0 또는 1이고;

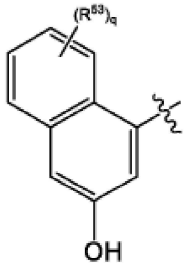
[0174] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0175] R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고;

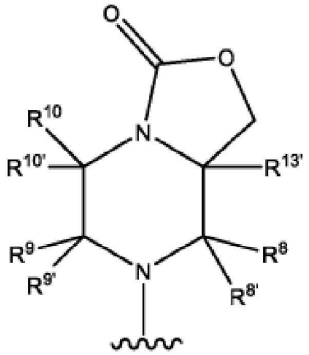
[0176]  는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

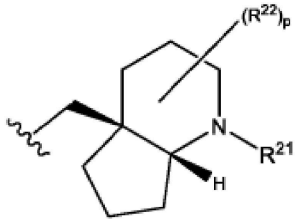
[0177] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서





[0178] R^1은 또는 이고; R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록시이고; q는 0 내지 4의 정수이고;

[0179] R^4는  이고;

[0180] R^5는  이고;

[0181] 는 X에 대한 부착점을 나타내고;

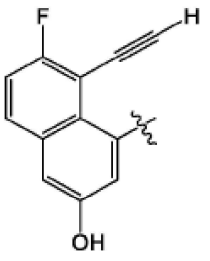
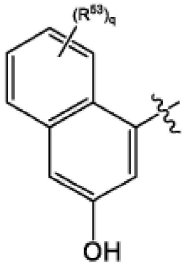
[0182] p는 0 또는 1이고;

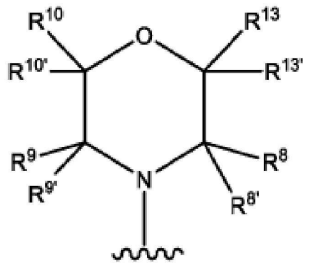
[0183] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

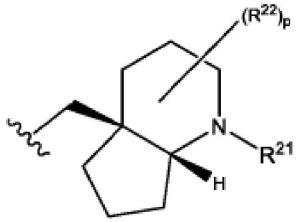
[0184] R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고;

[0185] 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0186] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서

[0187] R^1은  또는  이고; R^{53}은 C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 하이드록시이고; q는 0 내지 4의 정수이고;

[0188] R^4는  이고;

[0189] R^5는  이고;

[0190] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타내고;

[0191] p는 0 또는 1이고;

[0192] R^{21}은 C_1-C_3알킬, 중수소화 C_1-C_3알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0193] R^{22}는 할로이고; p는 0 또는 1이고;

[0194] 〰 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0195] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0196] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 경구 투약 형태를 제공한다.

[0197] 방법의 일부 양태에서, 화합물은 상기 임의의 양태의 화합물의 회전장애이성질체이다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0198] 다른 양태에서, 본 발명은 시험관내 또는 생체내 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물의 치료 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0199] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0200] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H와 관련된 KRAS G12D 관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0201] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H 억제에 민감한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0202] 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 췌장암, 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 또는 이들의 조합인, 방법을 제공한다.

[0203] 다른 양태에서, 본 발명은 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 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0204] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H와 관련된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.

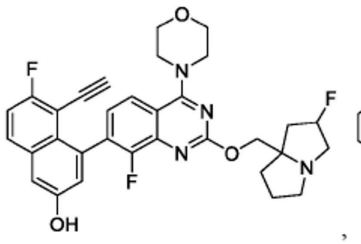
[0205] 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

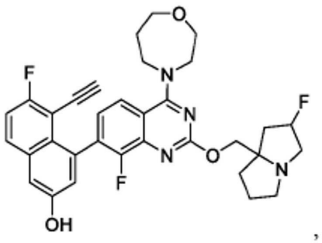
[0206] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D,

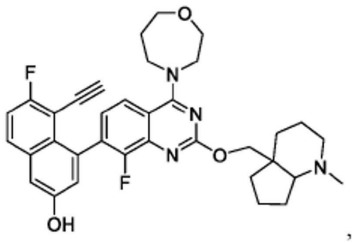
및/또는 KRAS Q61H의 활성 억제를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

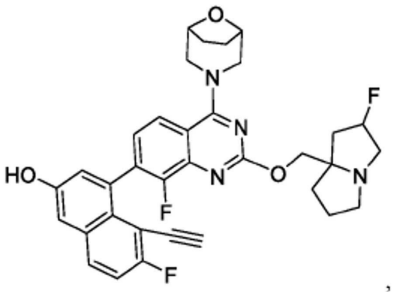
[0207] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12R, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, 및/또는 KRAS Q61H와 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0208] 다른 양태에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



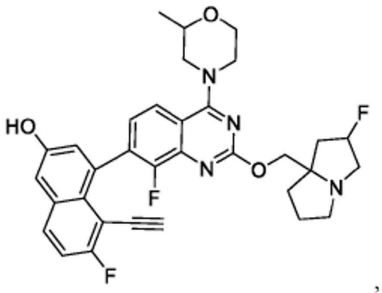
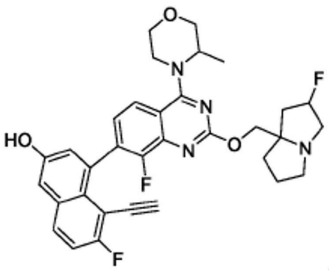
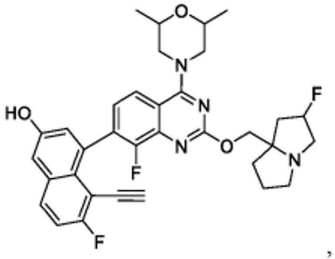
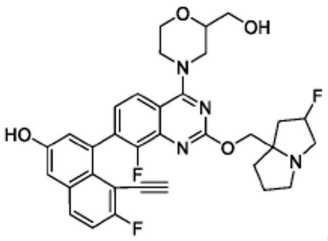
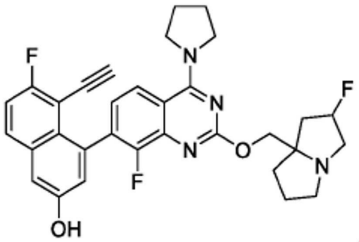
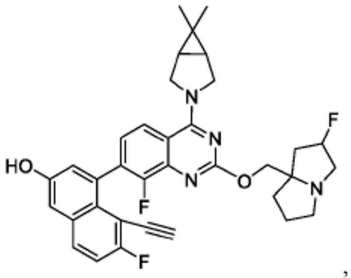
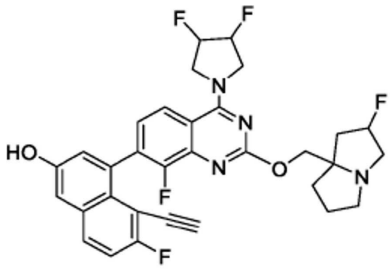
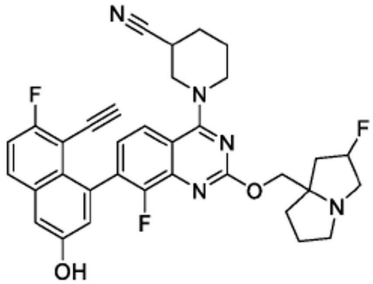
,


,


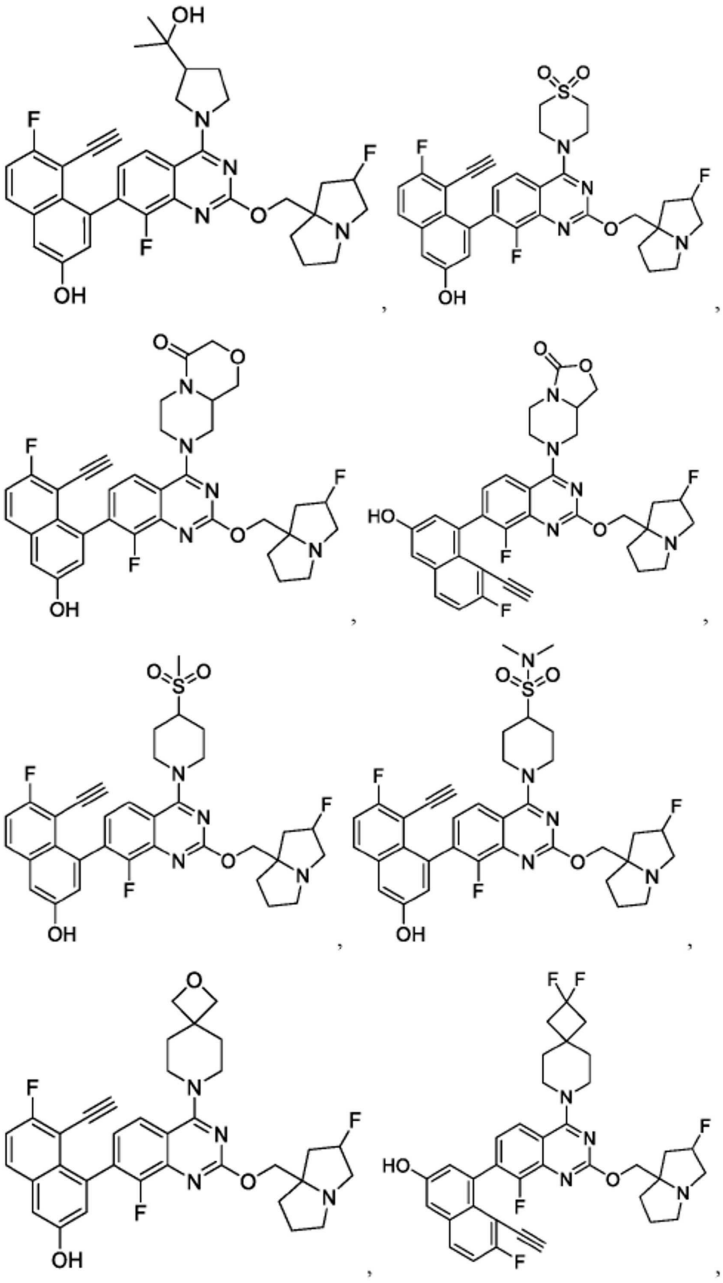
,


,

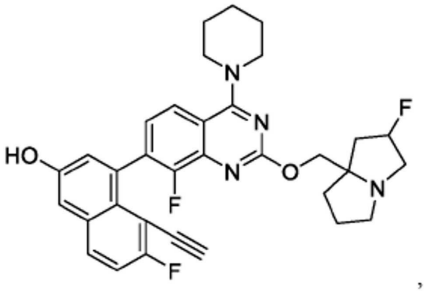
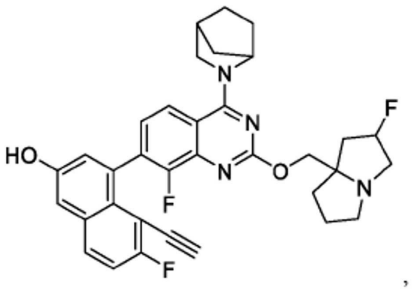
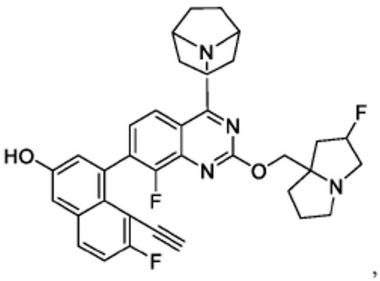
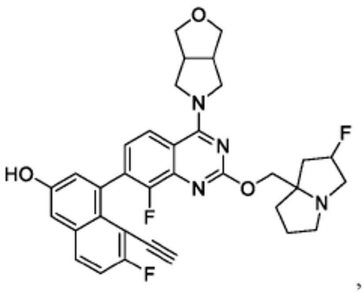
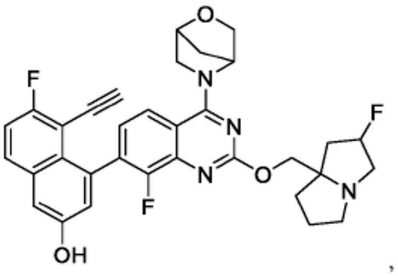
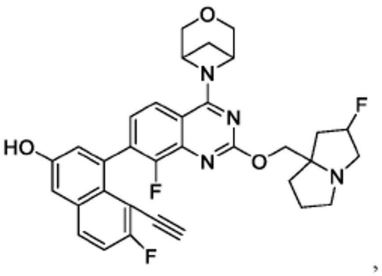
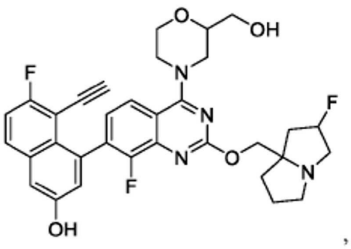
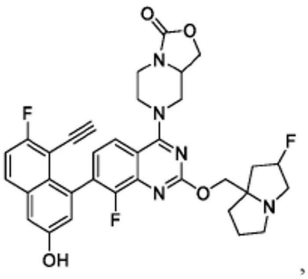
[0209]

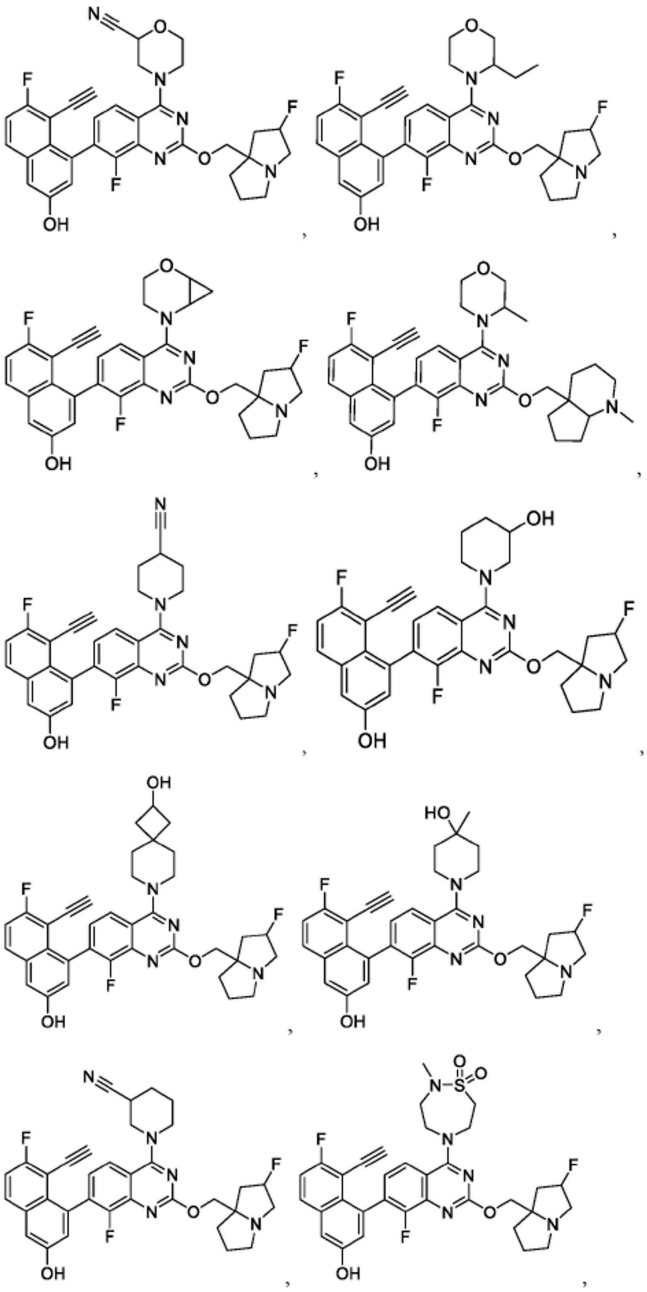

,

,

,

,

,

,

,

,

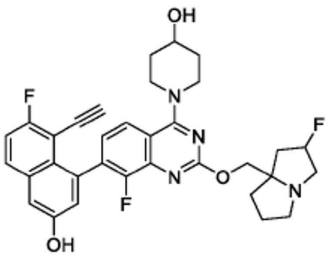
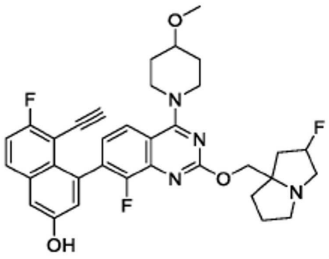
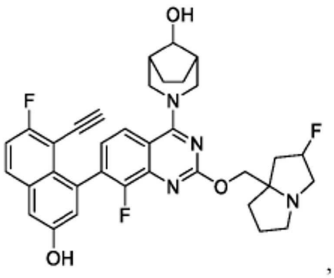
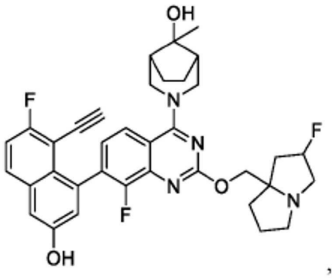
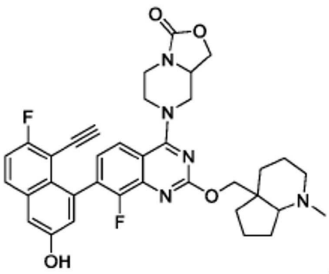
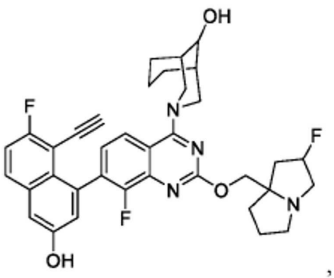
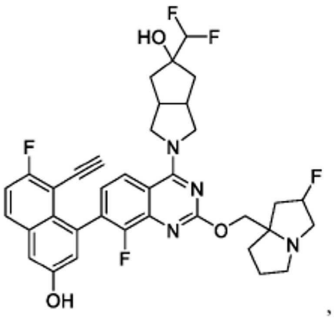
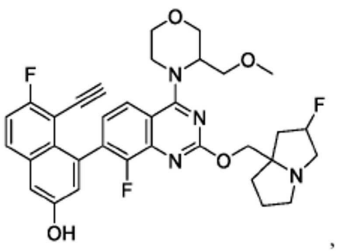
[0210]

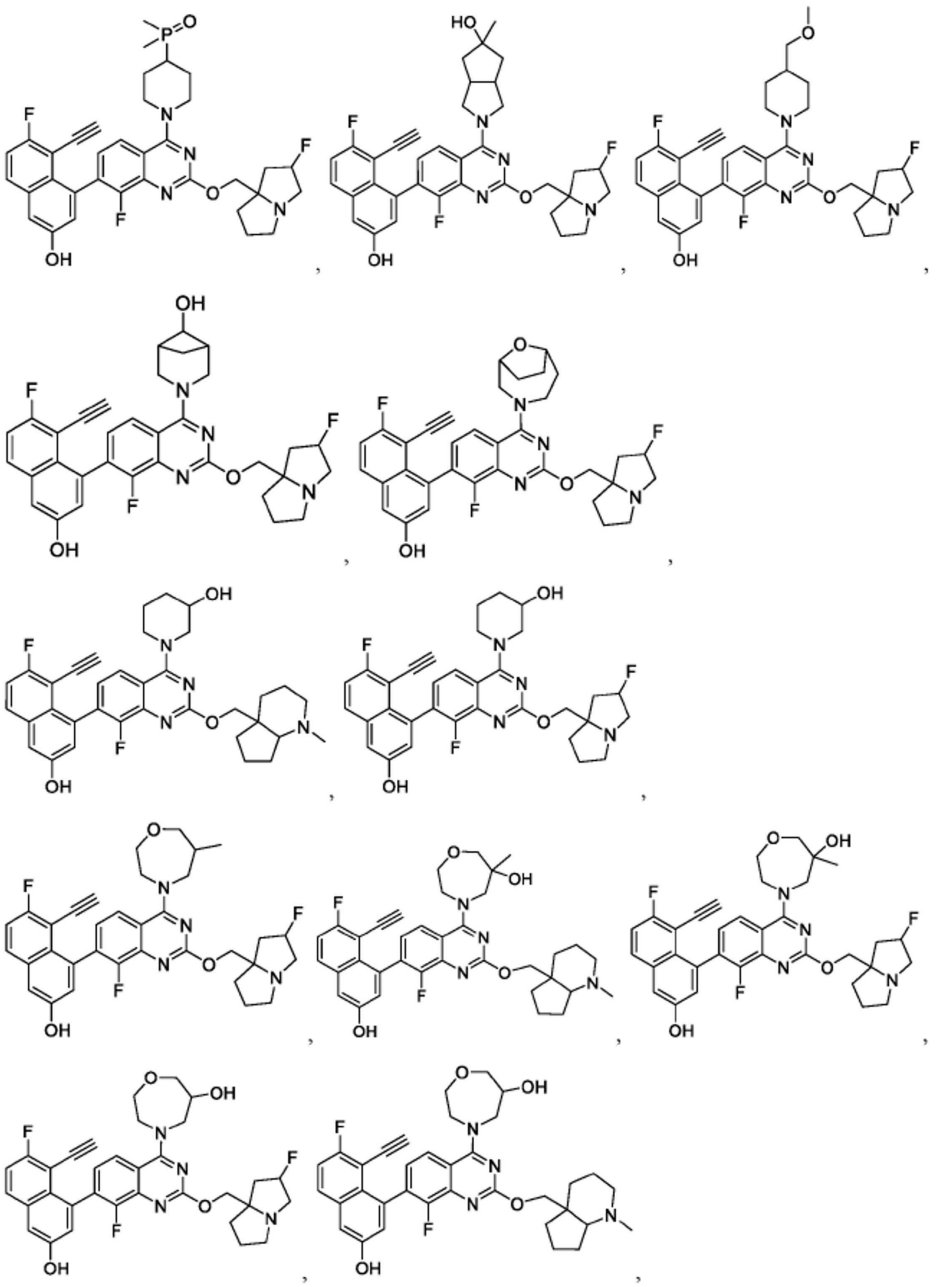


[0211]

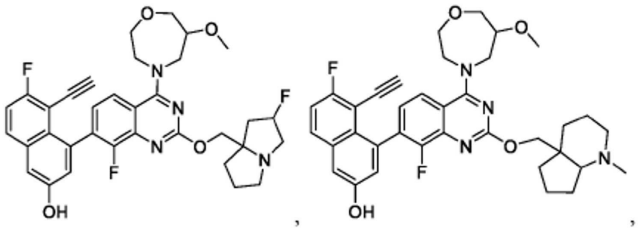

,

,

,

,

,

,

,

[0212]

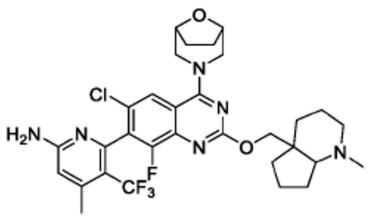
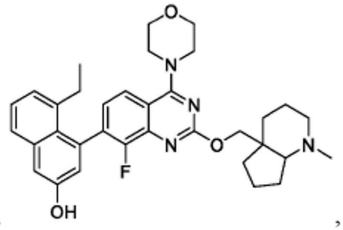
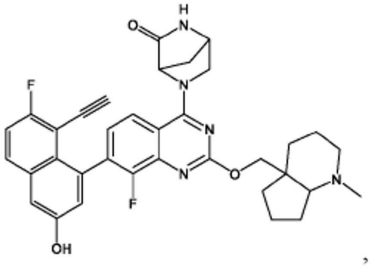
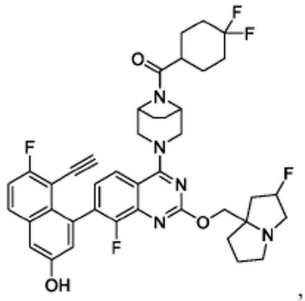
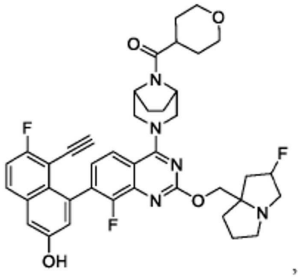
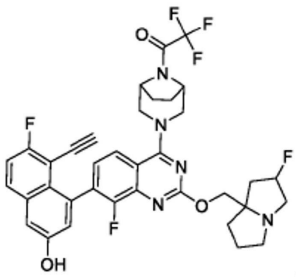
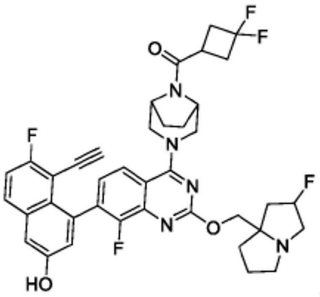
[0213] 

[0214] , , , , , , , ,

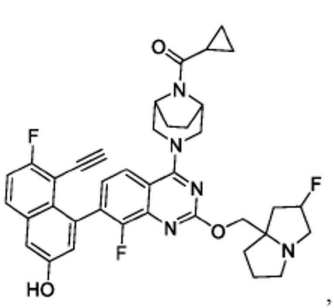
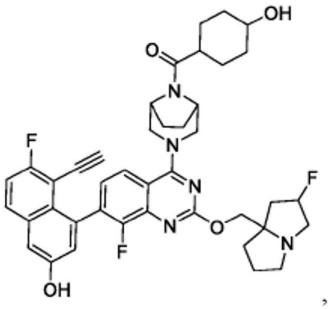
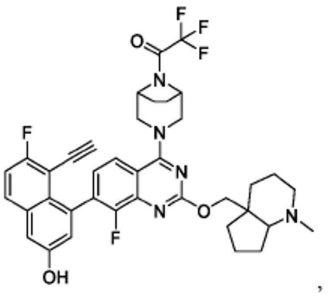
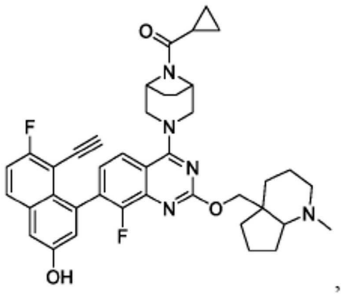
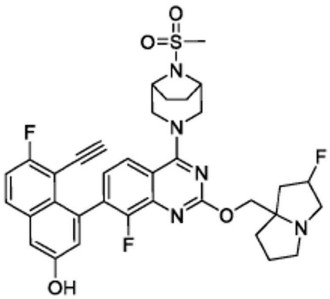
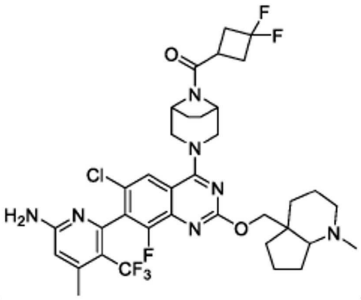
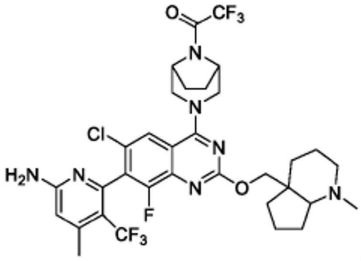
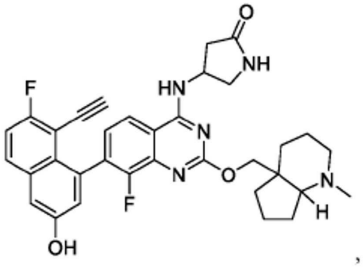


[0215]

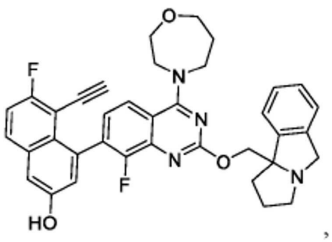
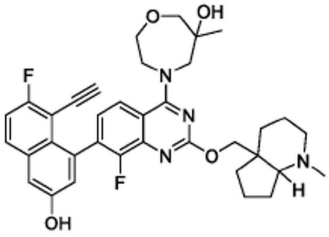
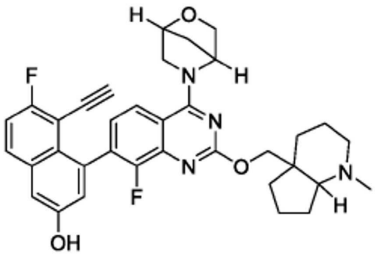
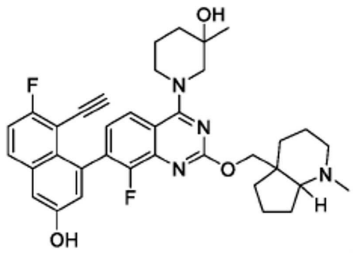
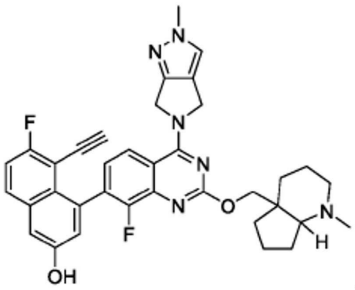
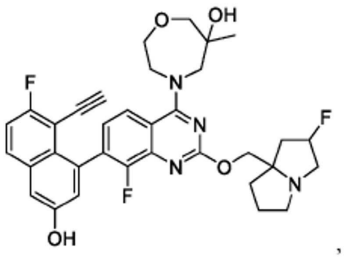
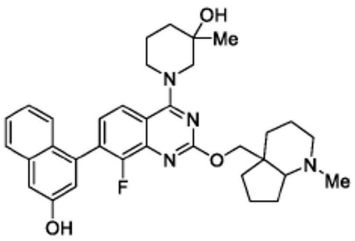
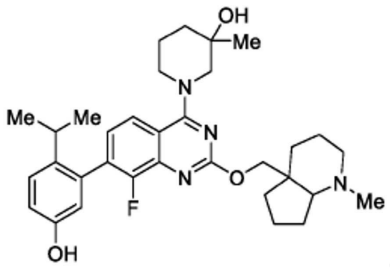

,

,

,

,

,

,

,

,

,

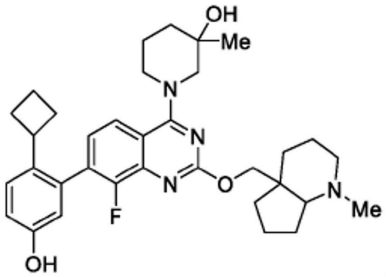
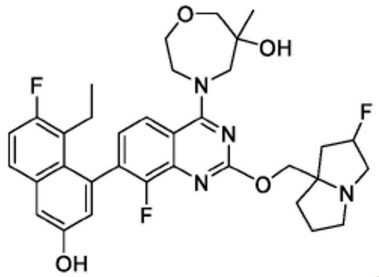
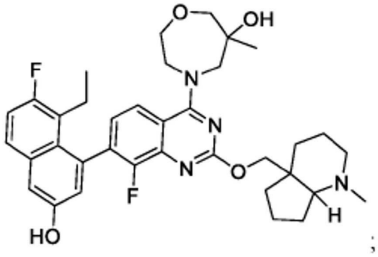
[0216]


,

,

,

,

,

,

,

,

[0217]


,

,

,

,

,

,

,

,

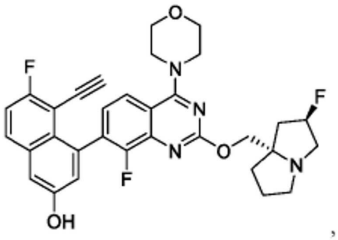
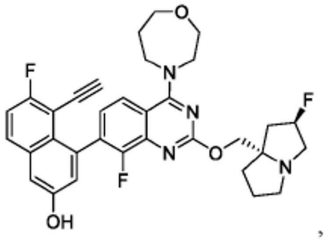
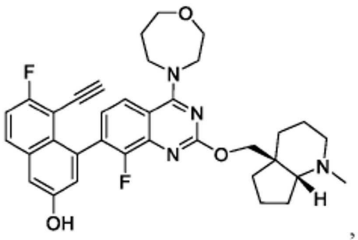
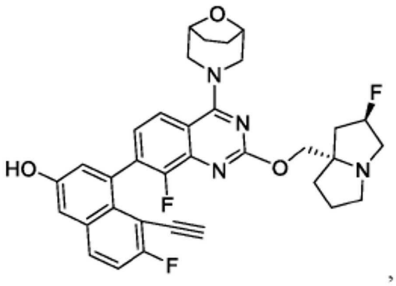
[0218]


,

, 및

;

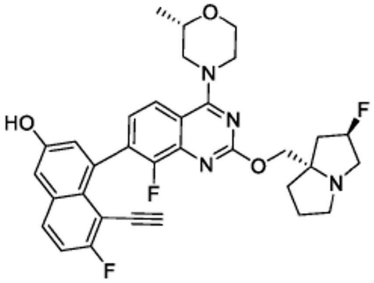
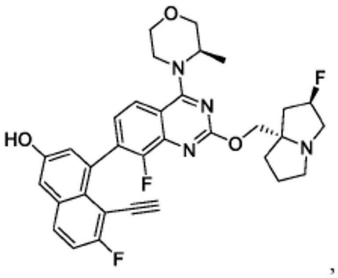
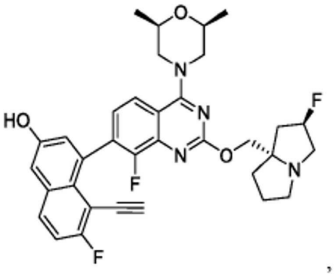
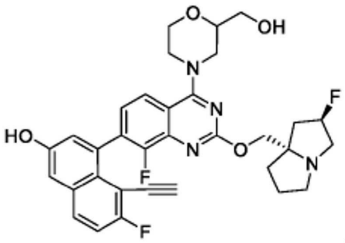
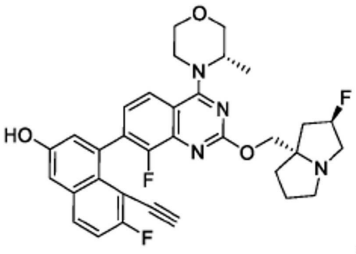
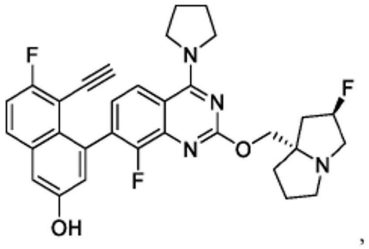
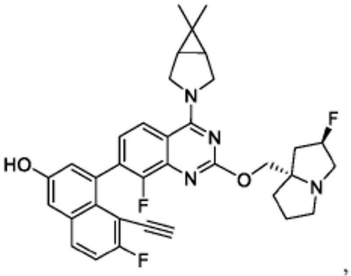
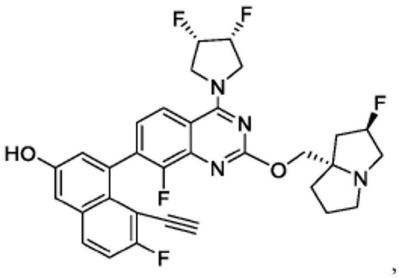
[0219]

[0220] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

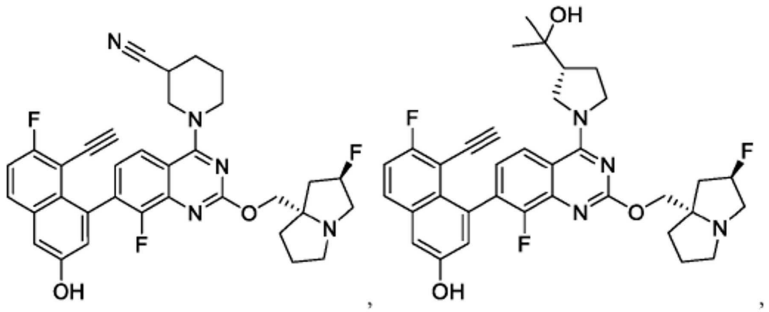
[0221] 일부 양태에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

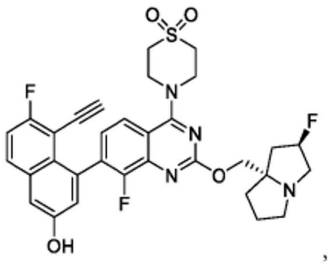
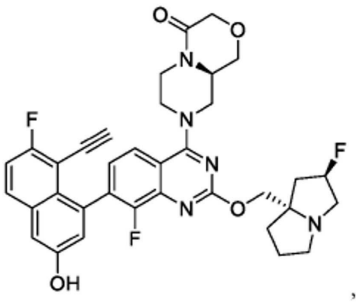
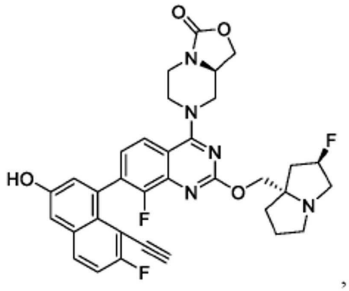
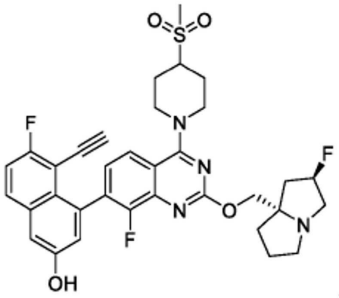
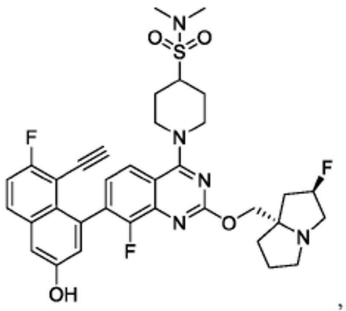
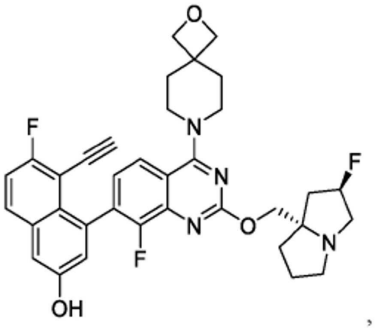

,

,

,

,

[0222]

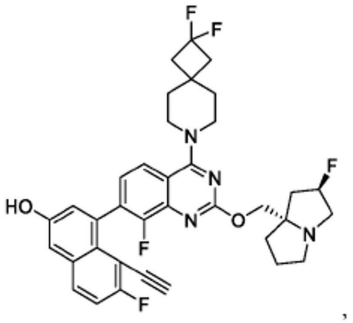
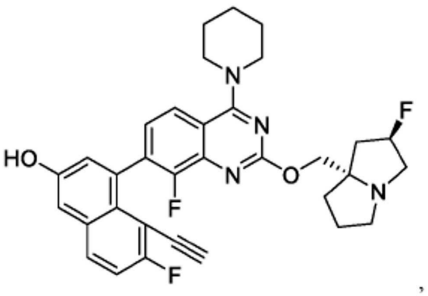
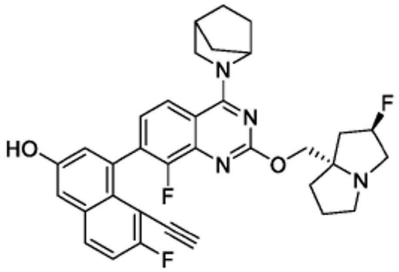
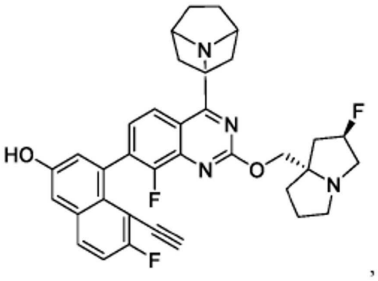
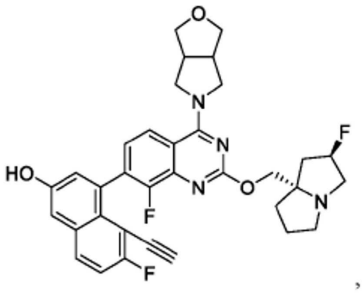
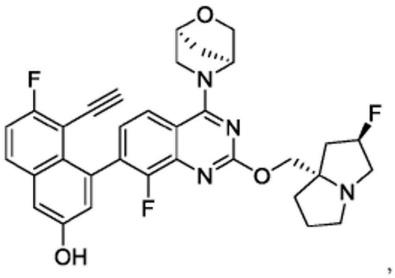
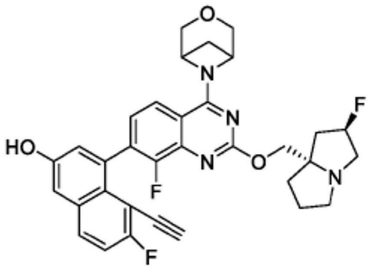
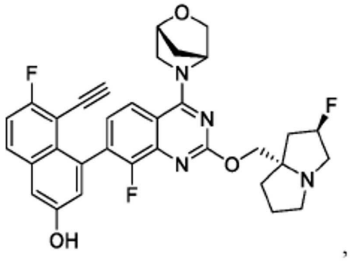

,

,

,

,

,

,

,

,

[0223]

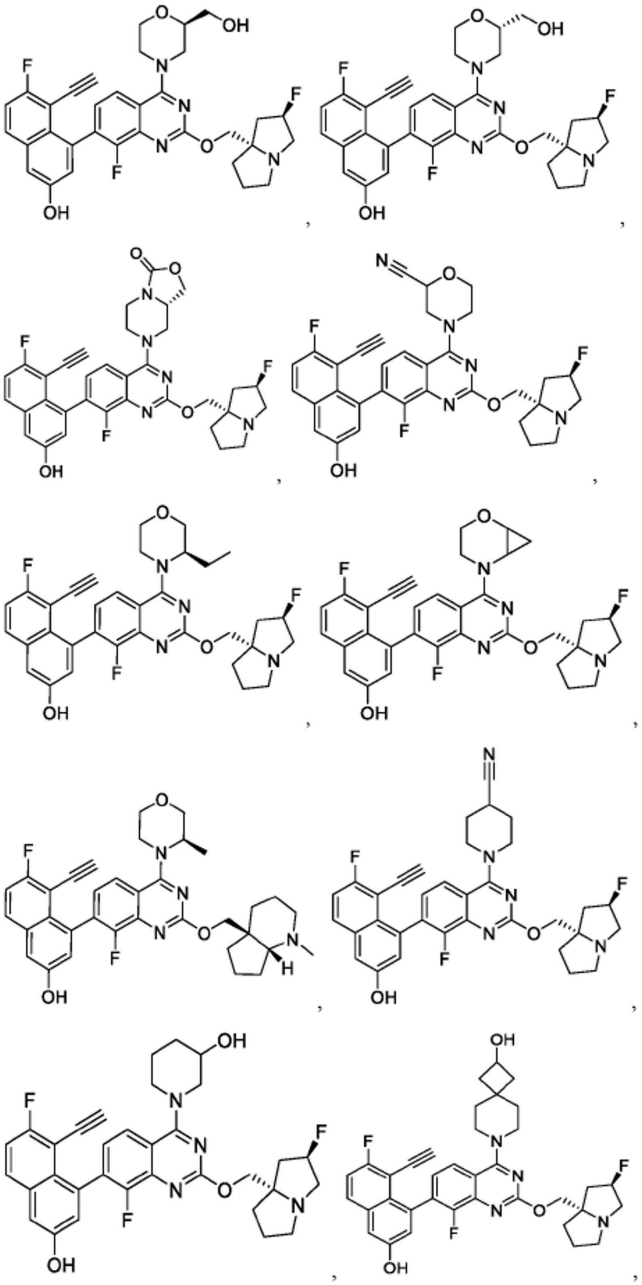

,

,

,

,

,

,

,

,

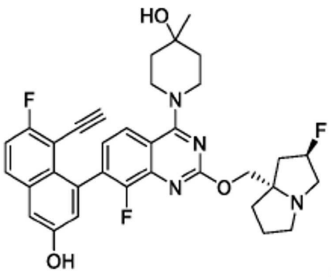
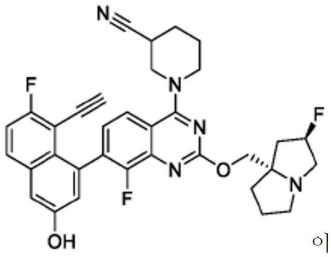
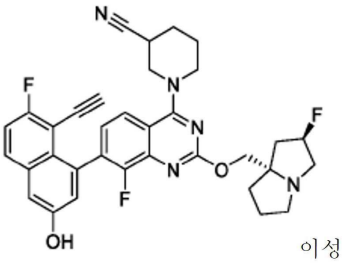
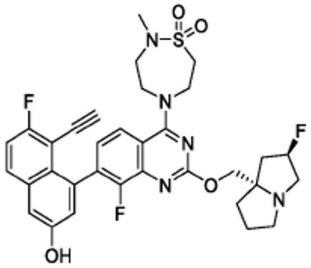
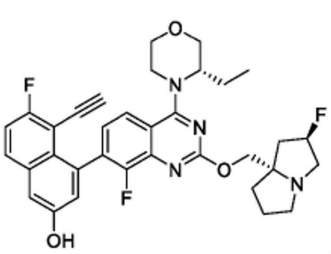
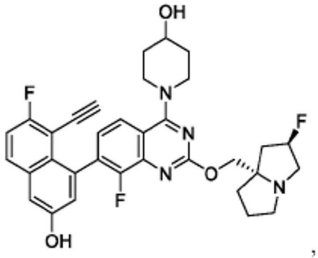
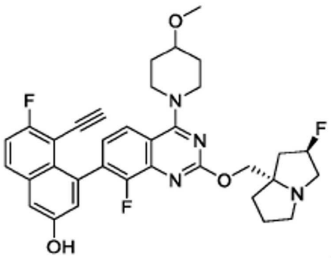
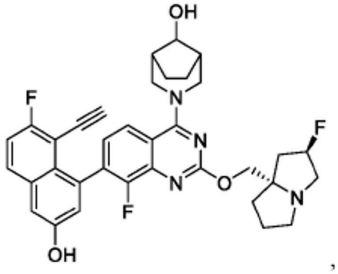
[0224]


,

,

,

,

,

,

,

,

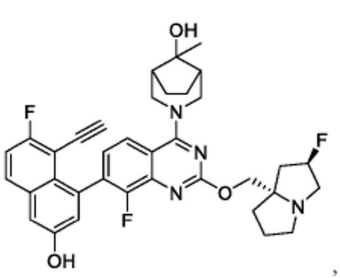
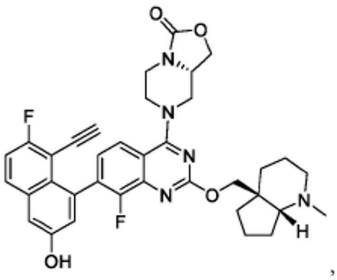
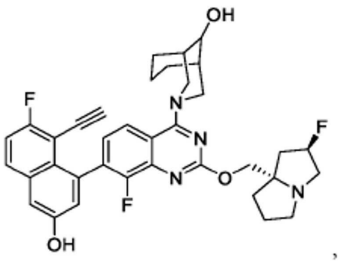
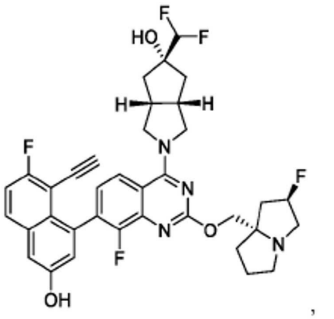
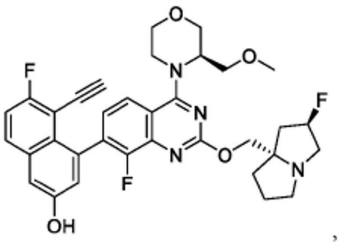
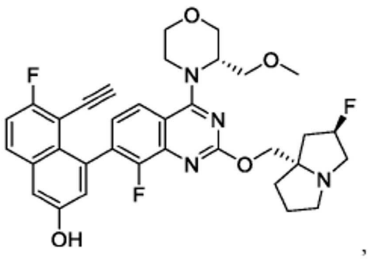
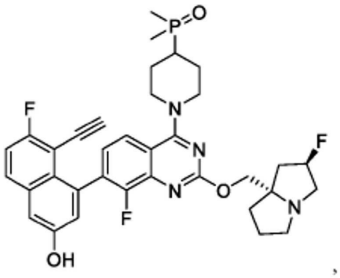
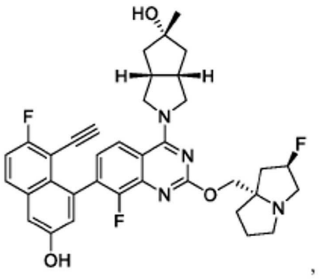
[0225]



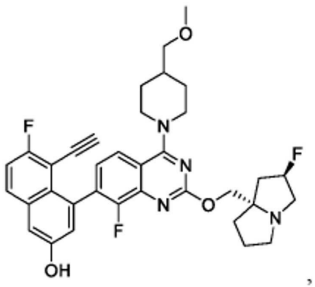
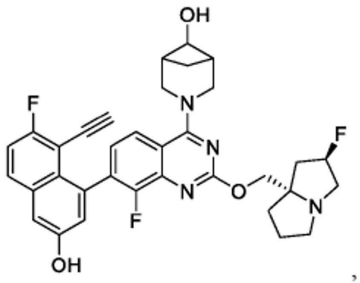
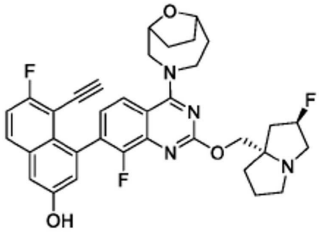
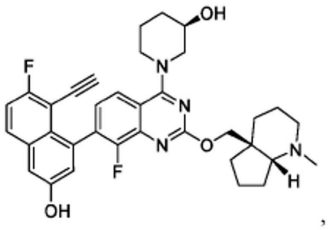
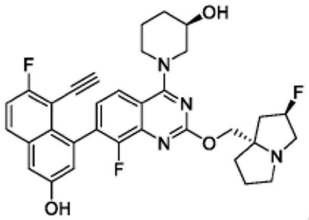
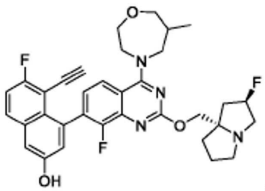
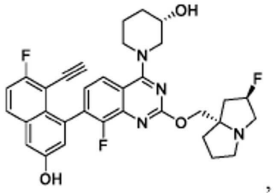
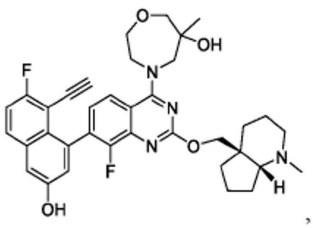
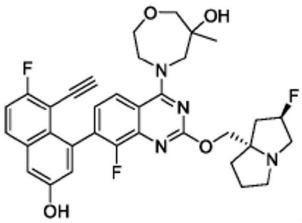
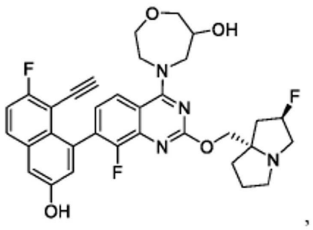
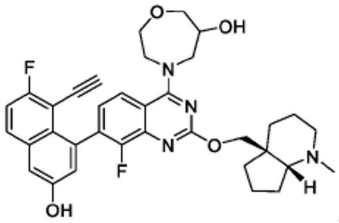
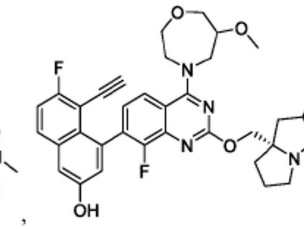
[0226]

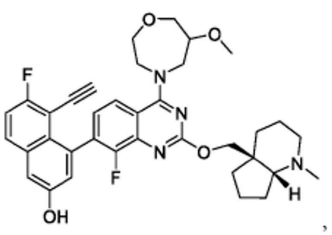
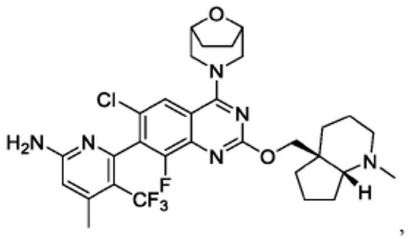
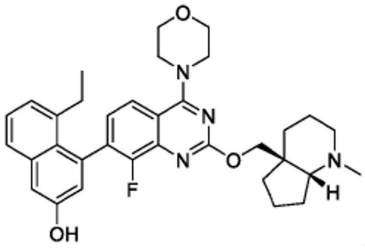
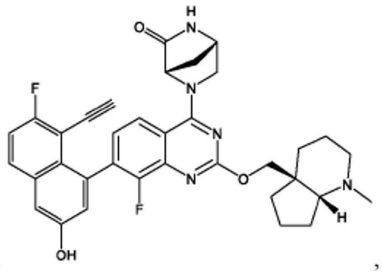
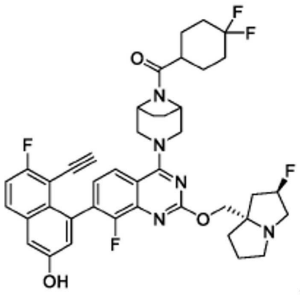
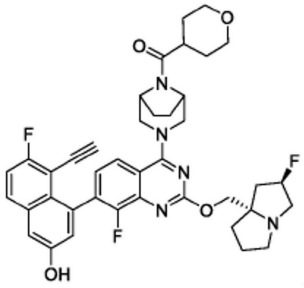
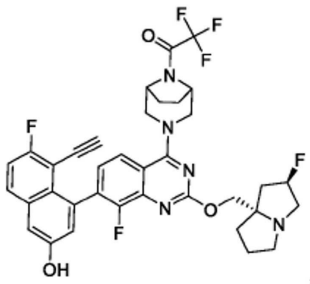
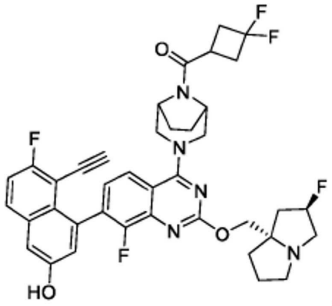
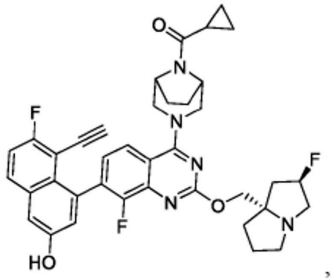

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,

,

,

,

,

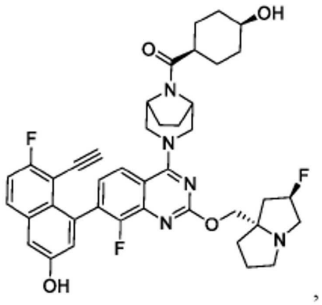
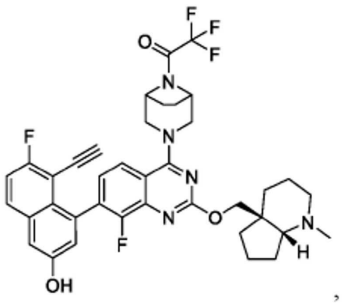
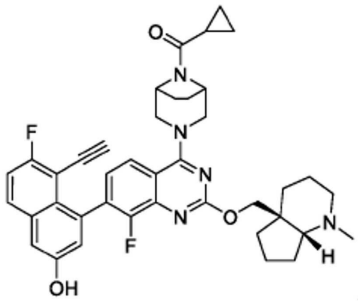
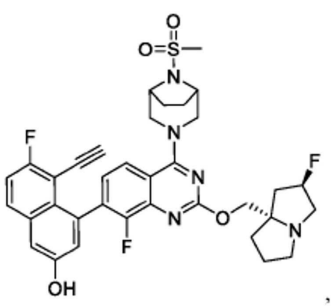
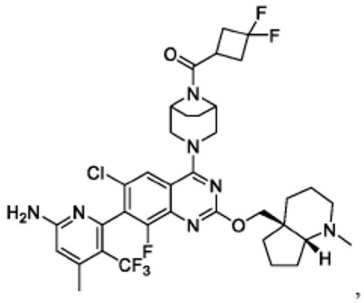
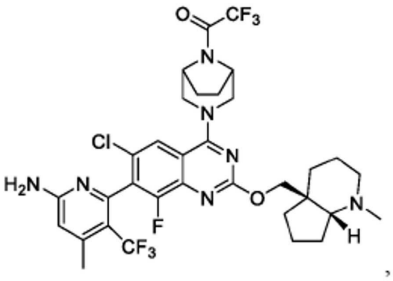
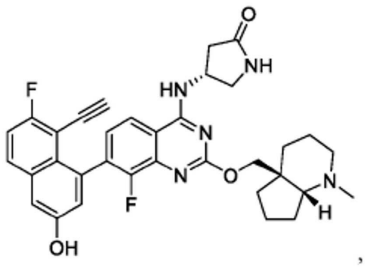
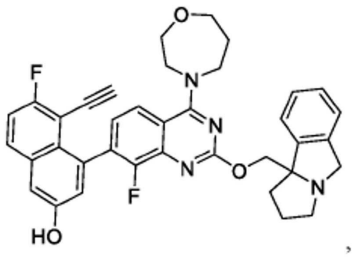
[0227]


,

,

,

,

,

,

,

,

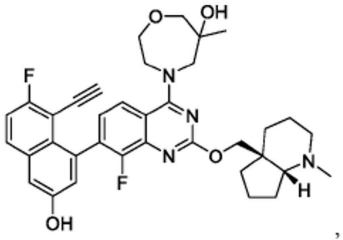
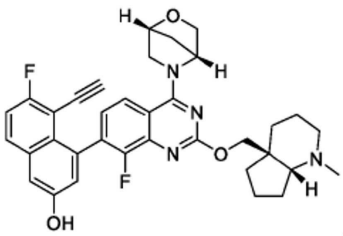
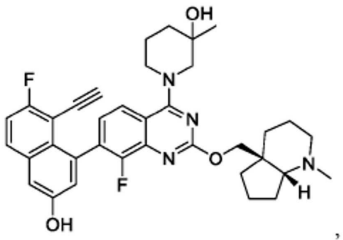
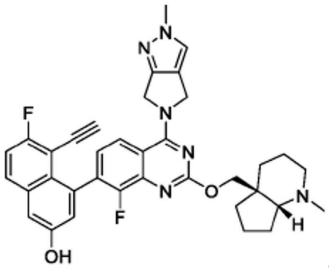
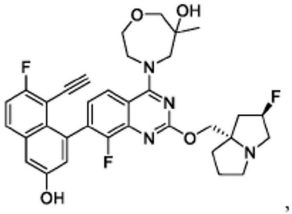
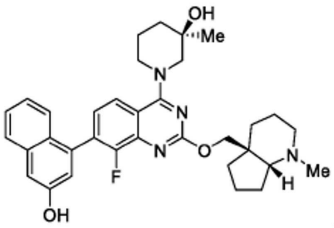
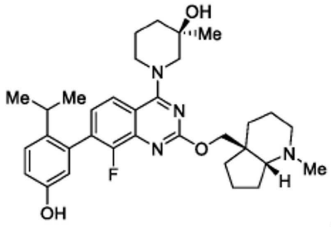
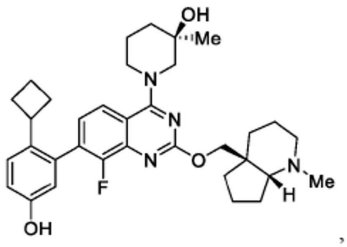
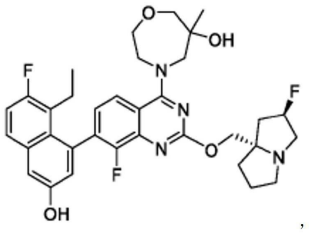
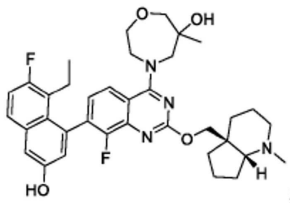
[0228]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0229]


,

,

,

,

,

,

,

,

[0230]


,

,

,

,

,

,

,

,

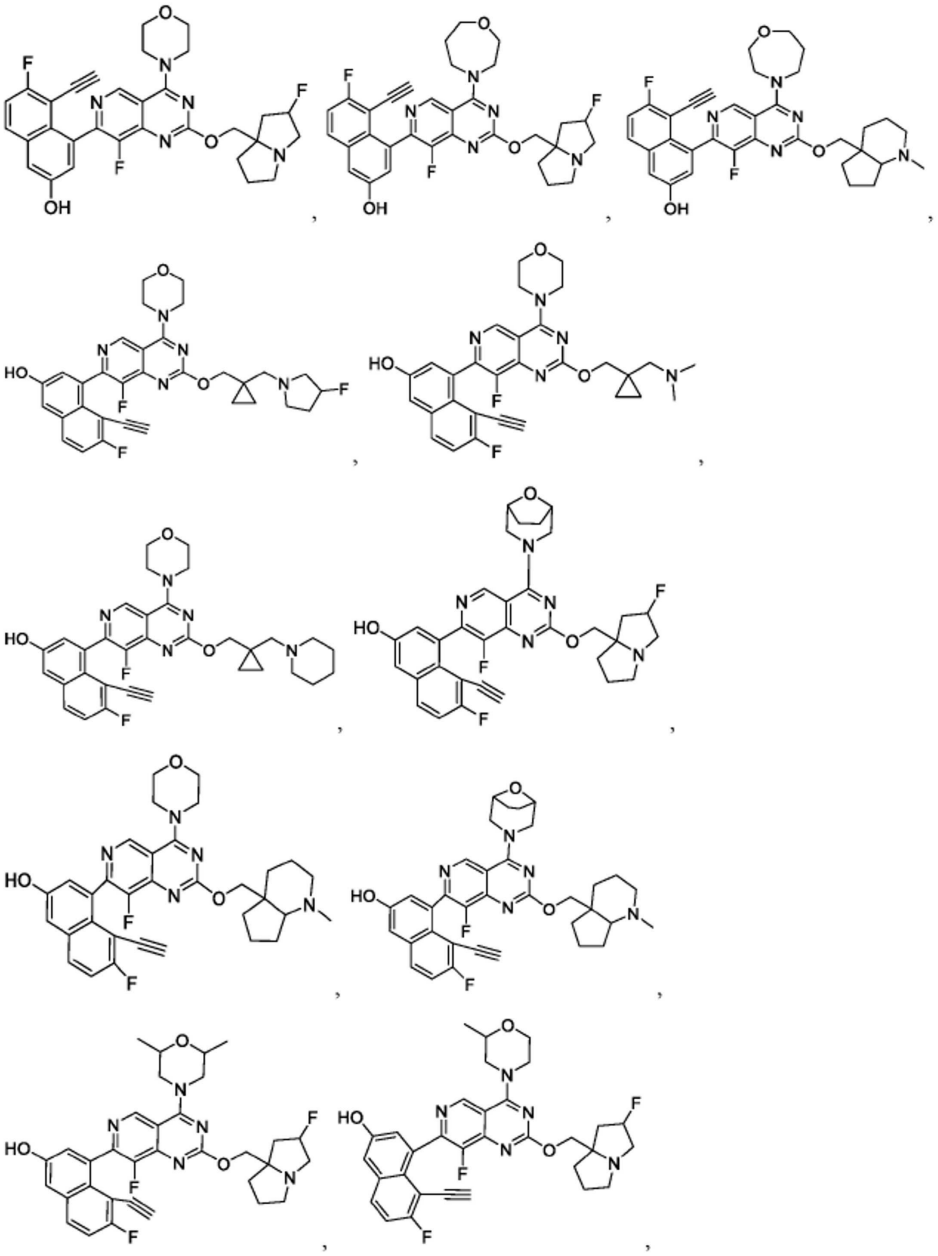
[0231]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

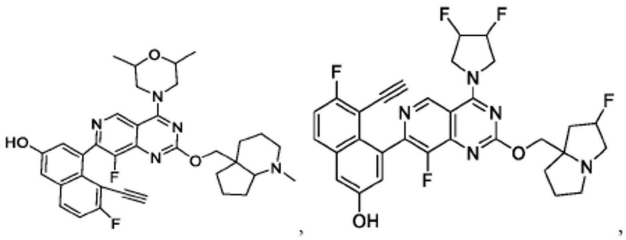
[0232]

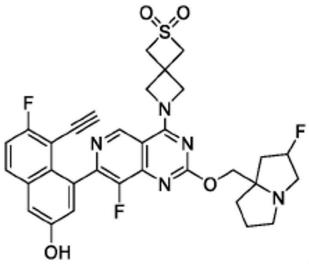
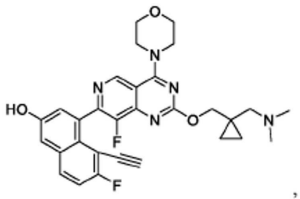
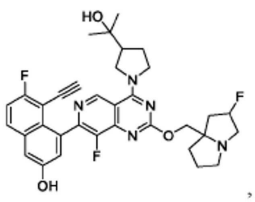
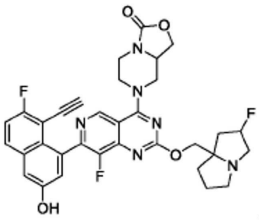
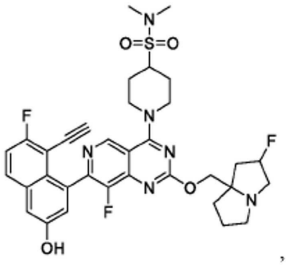
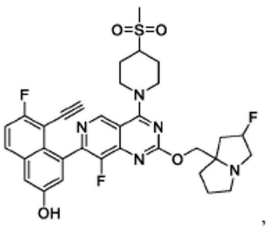
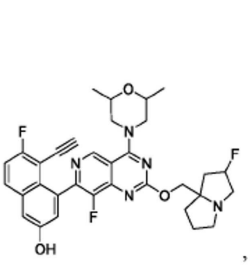
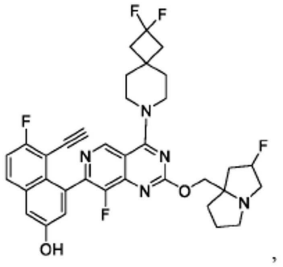
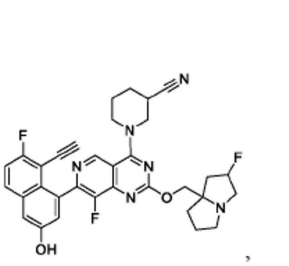
[0233] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0234] 일부 양태에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



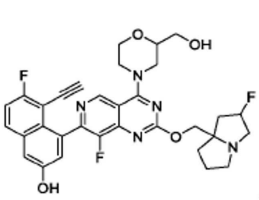
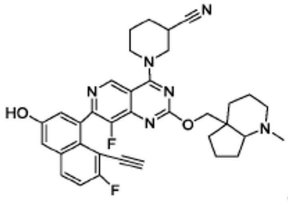
[0235]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

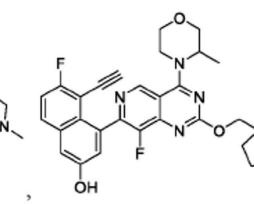
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

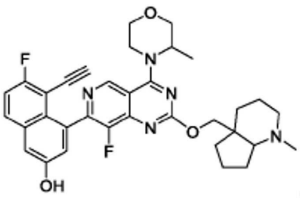
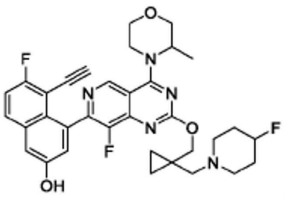
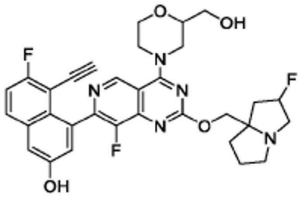
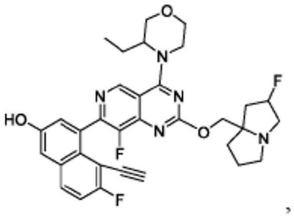
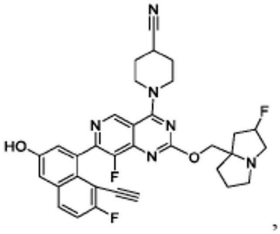
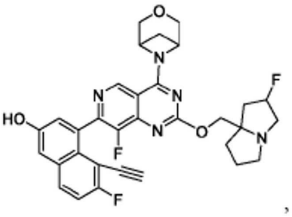
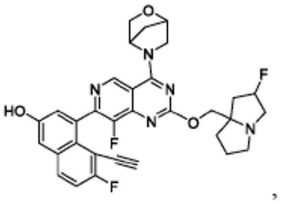
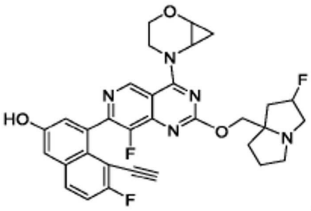
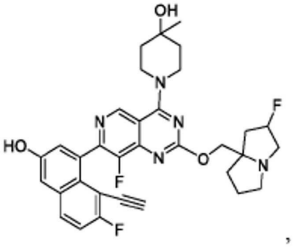
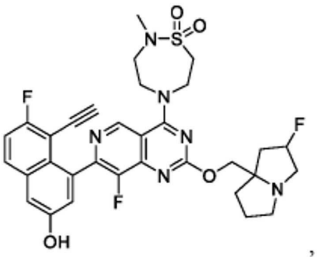
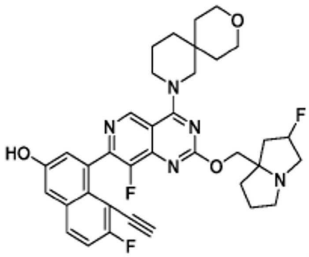
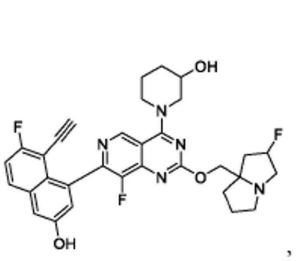
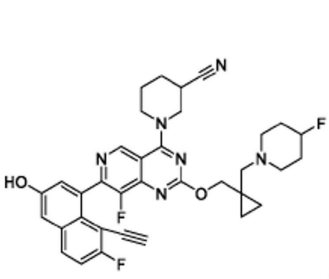
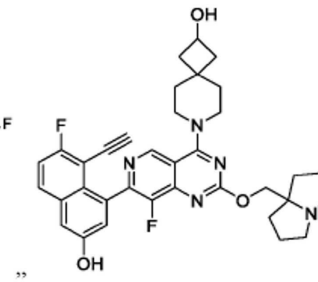
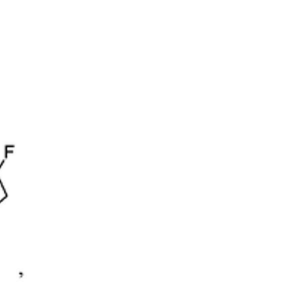
,

,

,

,

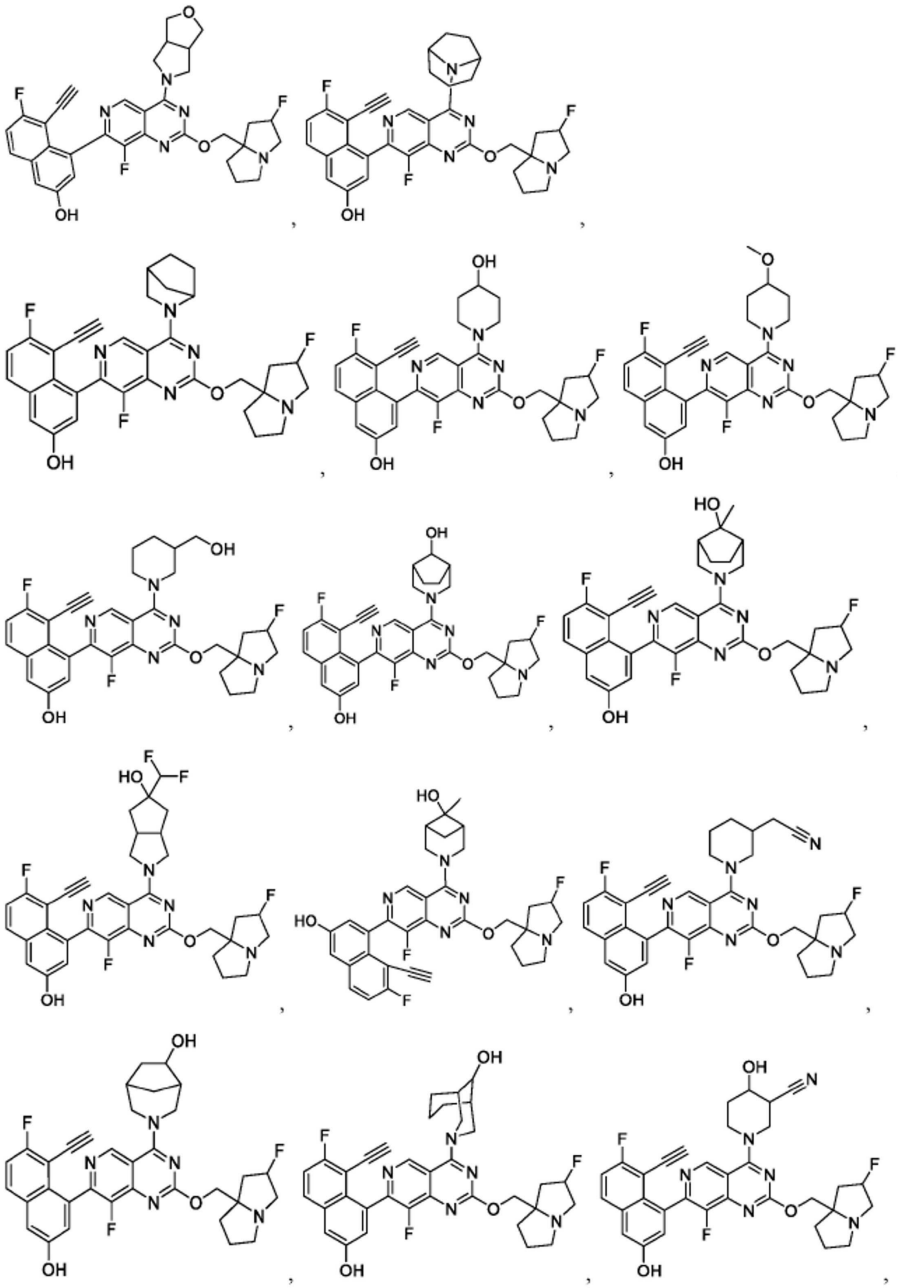
[0236]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

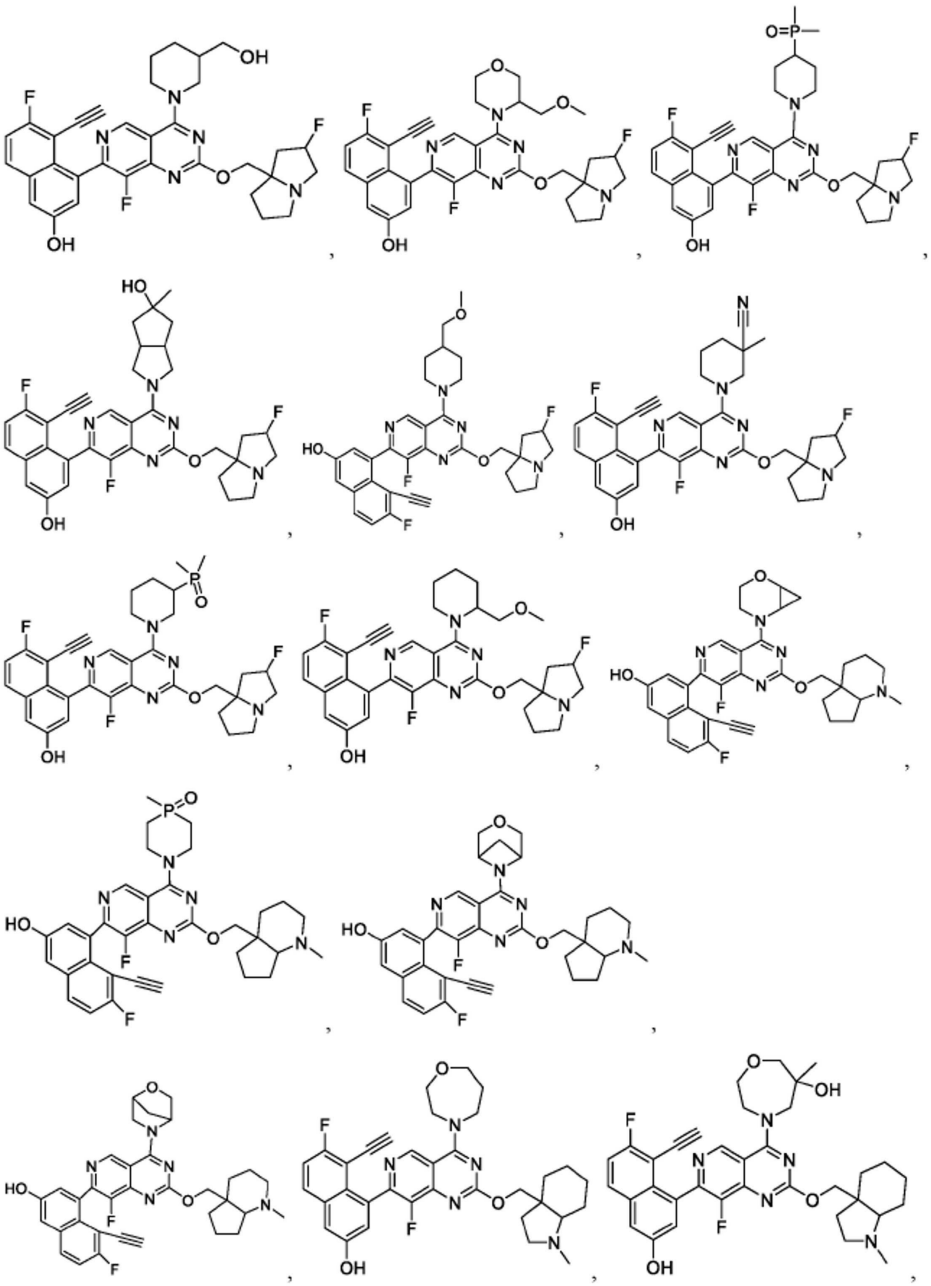
,

,

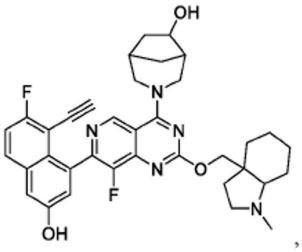
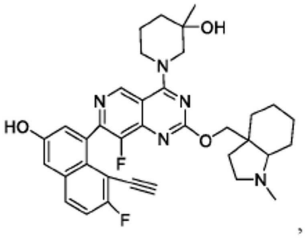
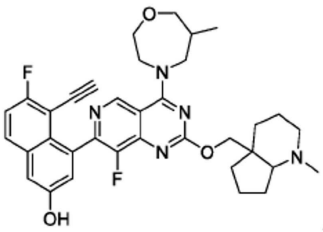
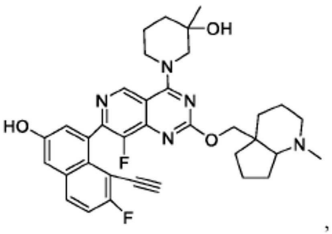
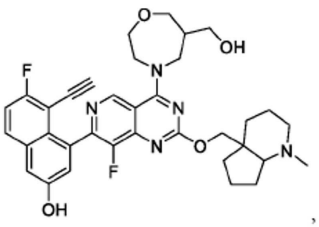
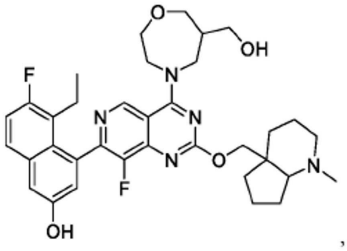
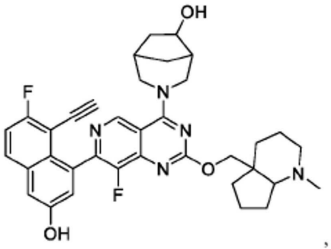
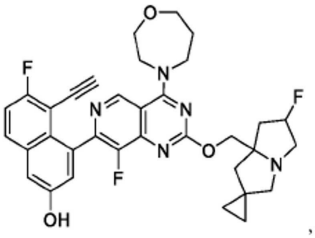
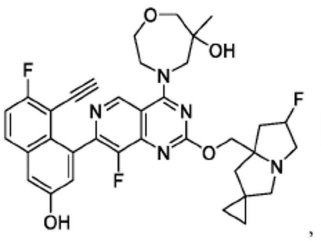
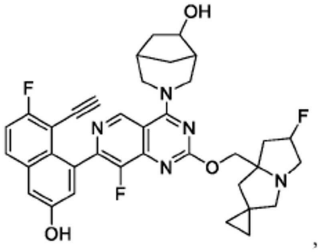
[0237]



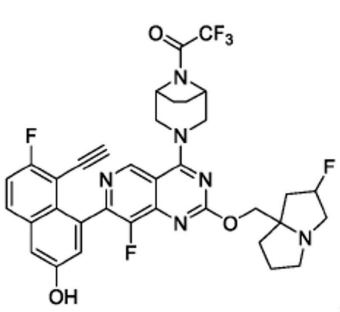
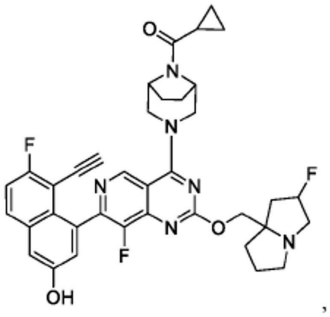
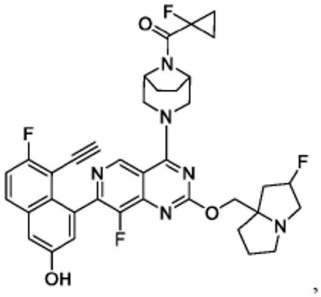
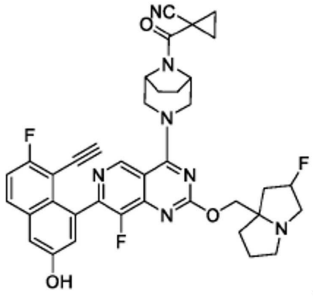
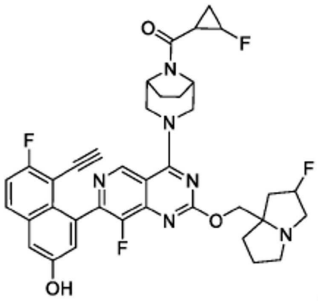
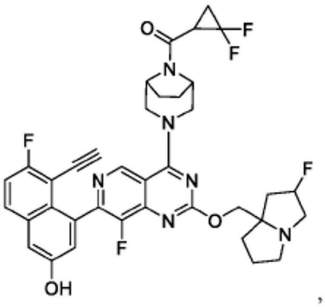
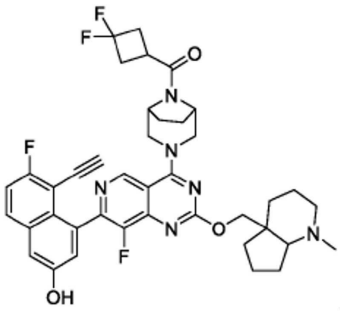
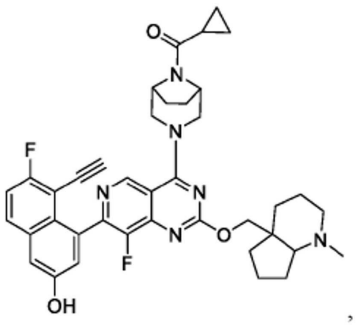
[0238]



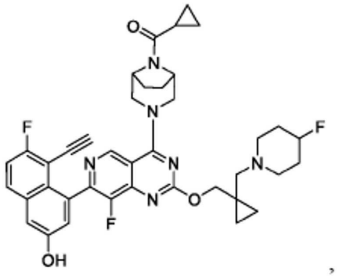
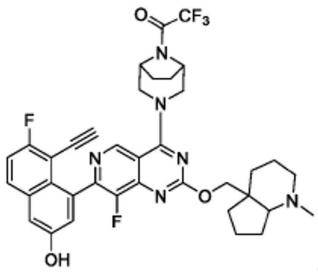
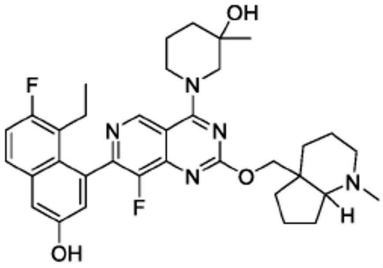
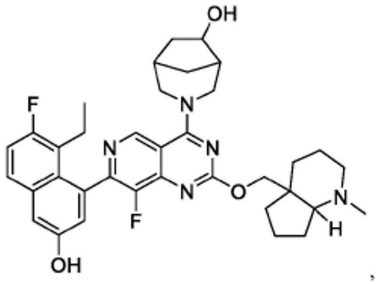
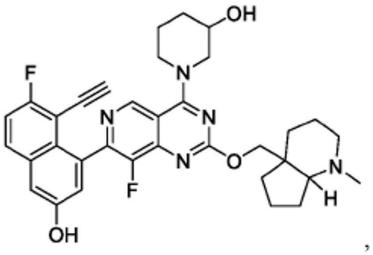
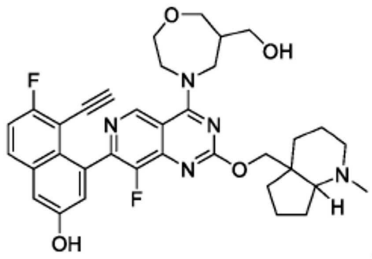
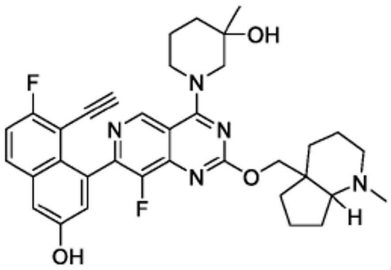
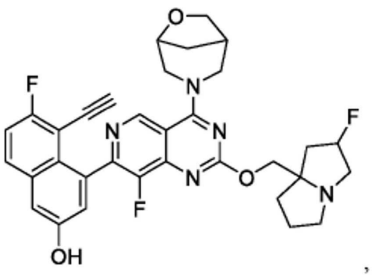
[0239]

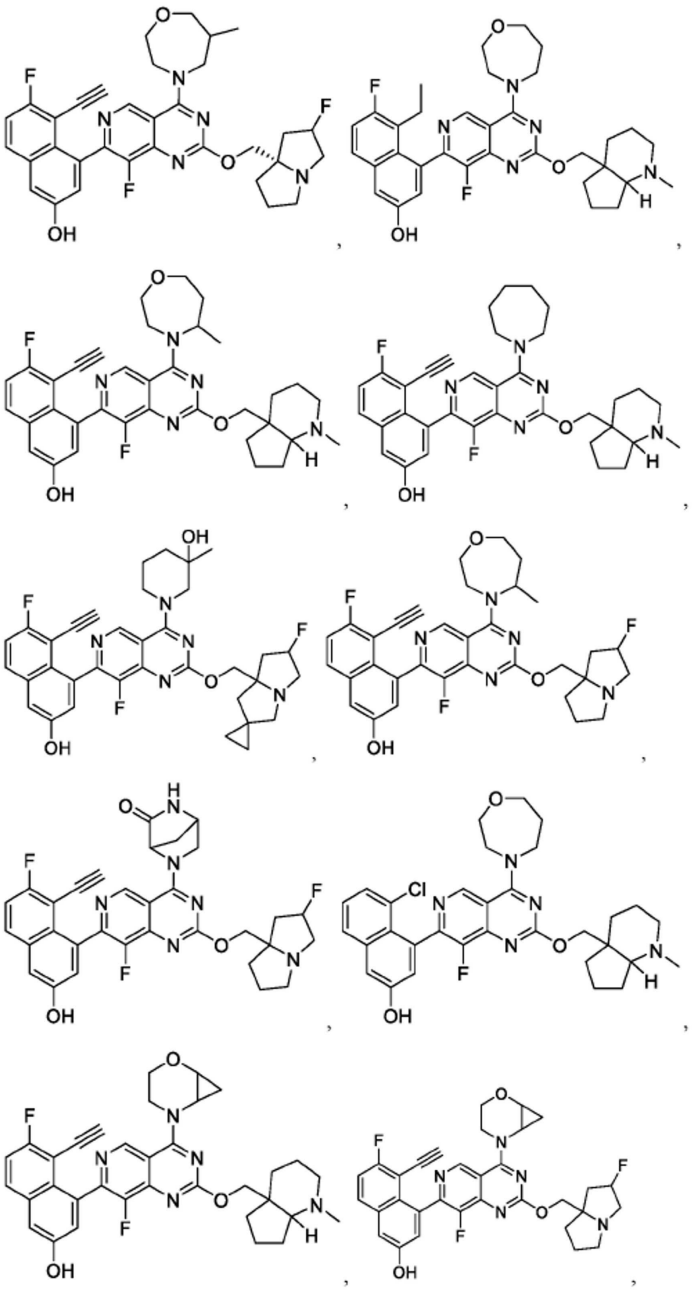

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0240]

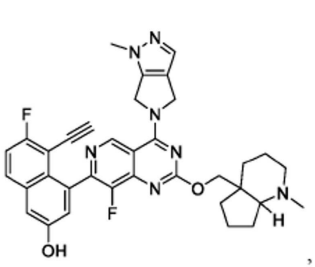
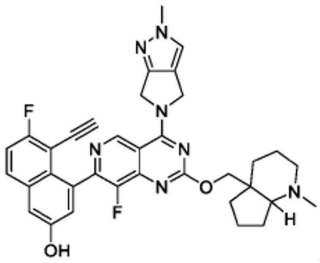
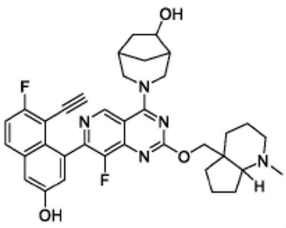
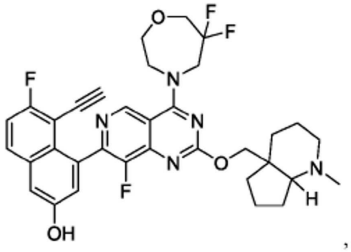
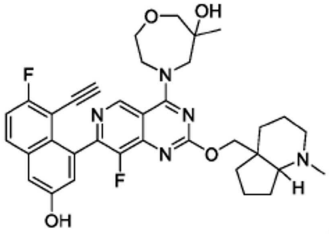
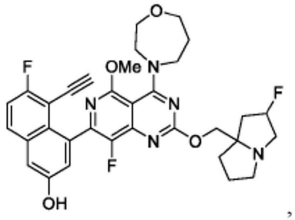
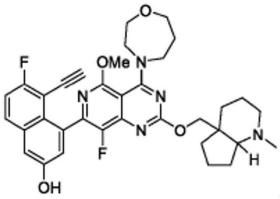
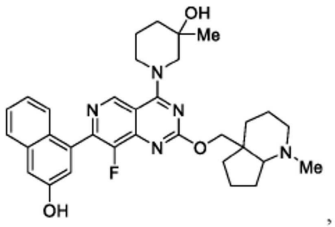
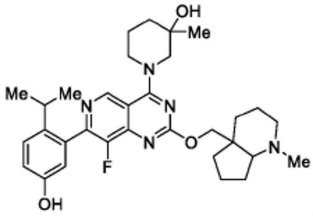
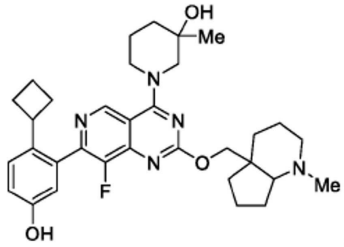

,

,

,

,

,

,

,

,

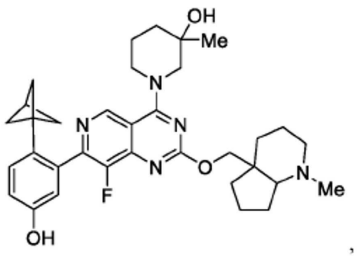
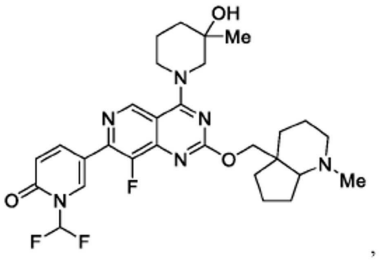
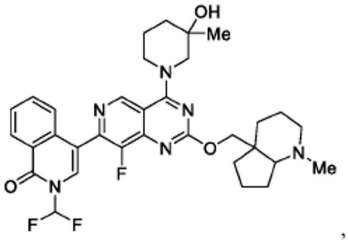
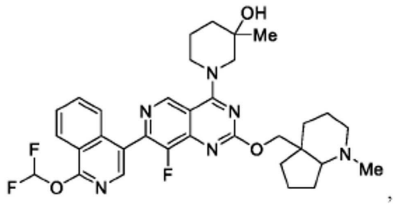
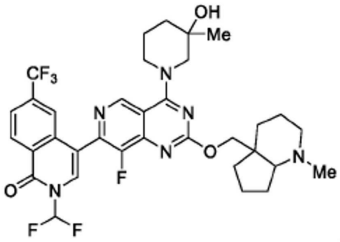
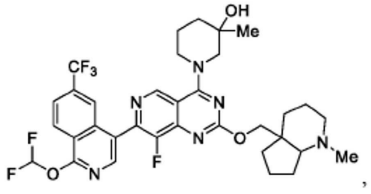
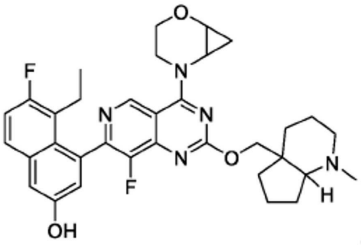
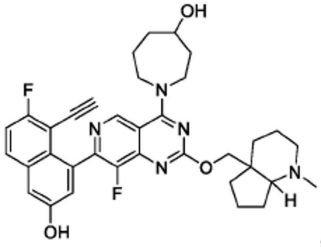
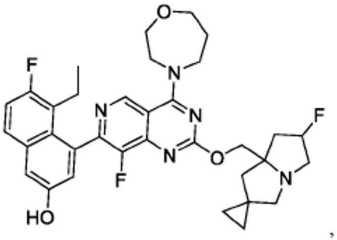
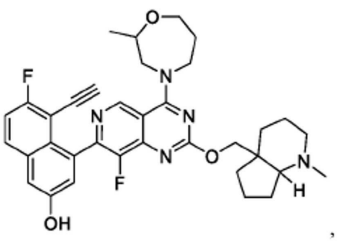
[0241]

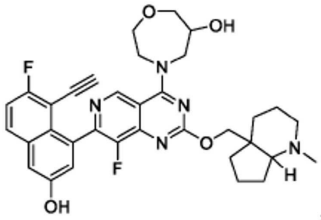
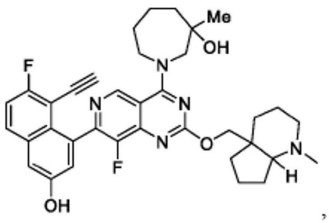
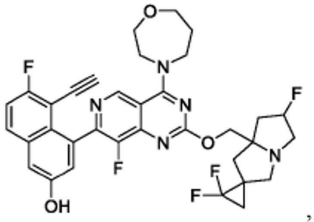
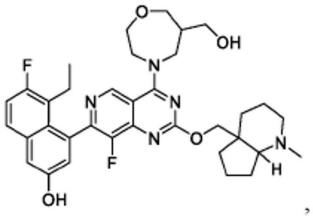
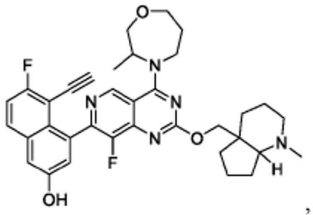
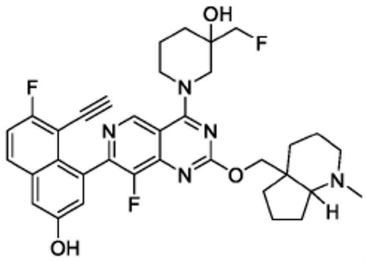
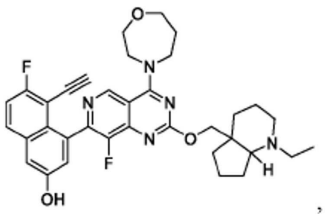
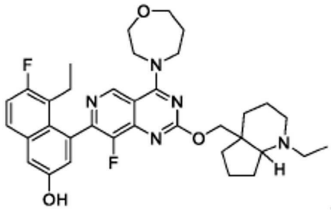
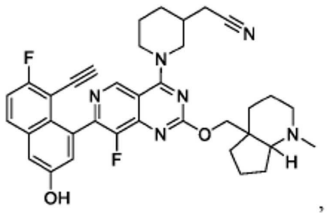
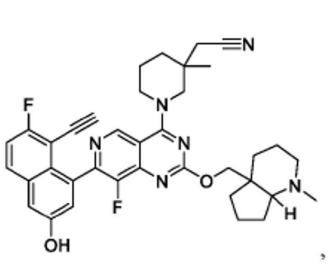
[0242] , , , , , , , 

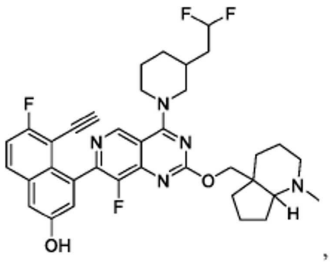


[0243]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0244]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0245]

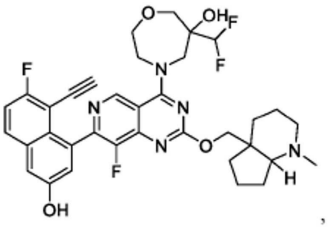
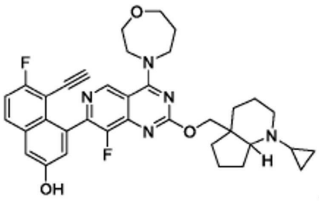
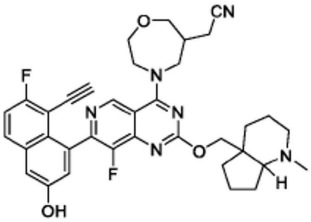
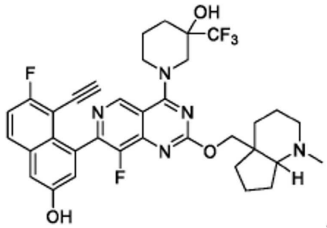
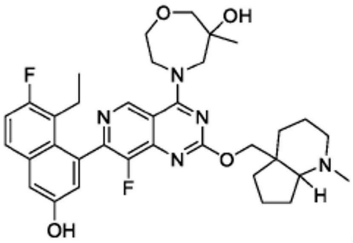
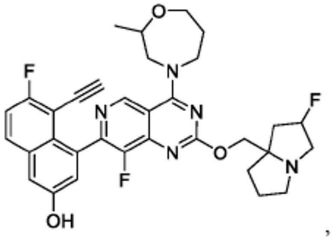
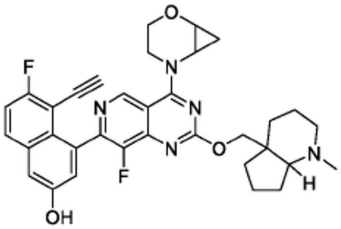
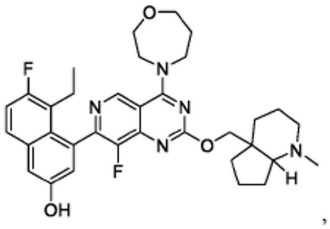
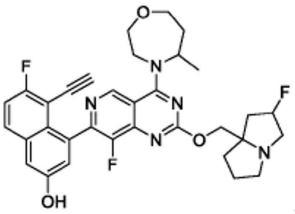
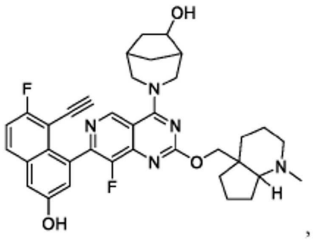
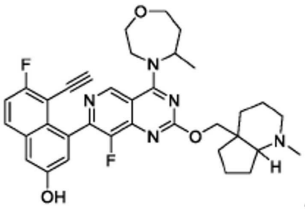

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

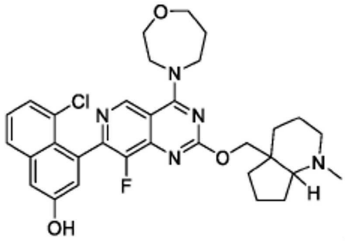
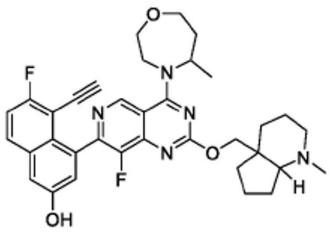
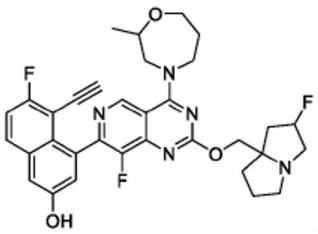
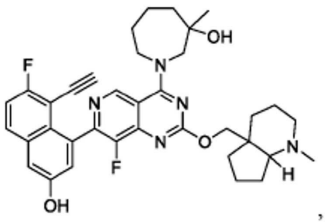
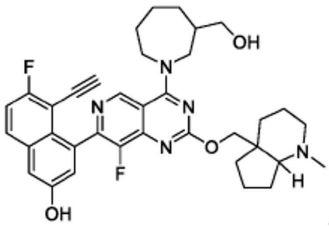
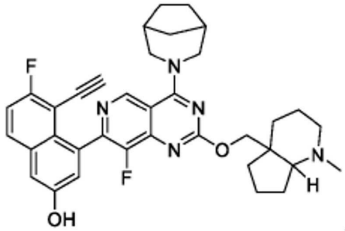
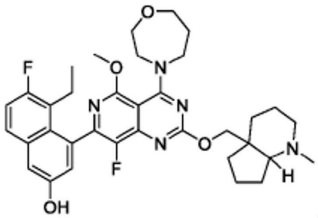
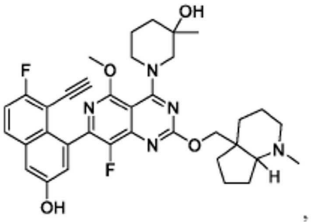
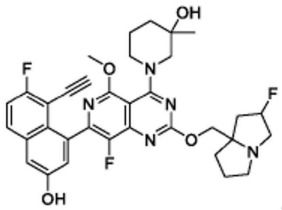
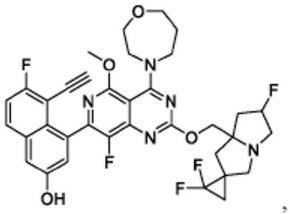
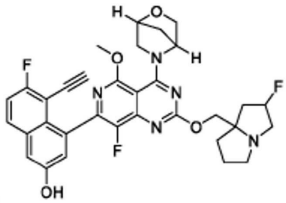
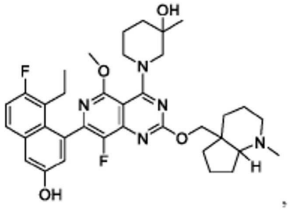
,

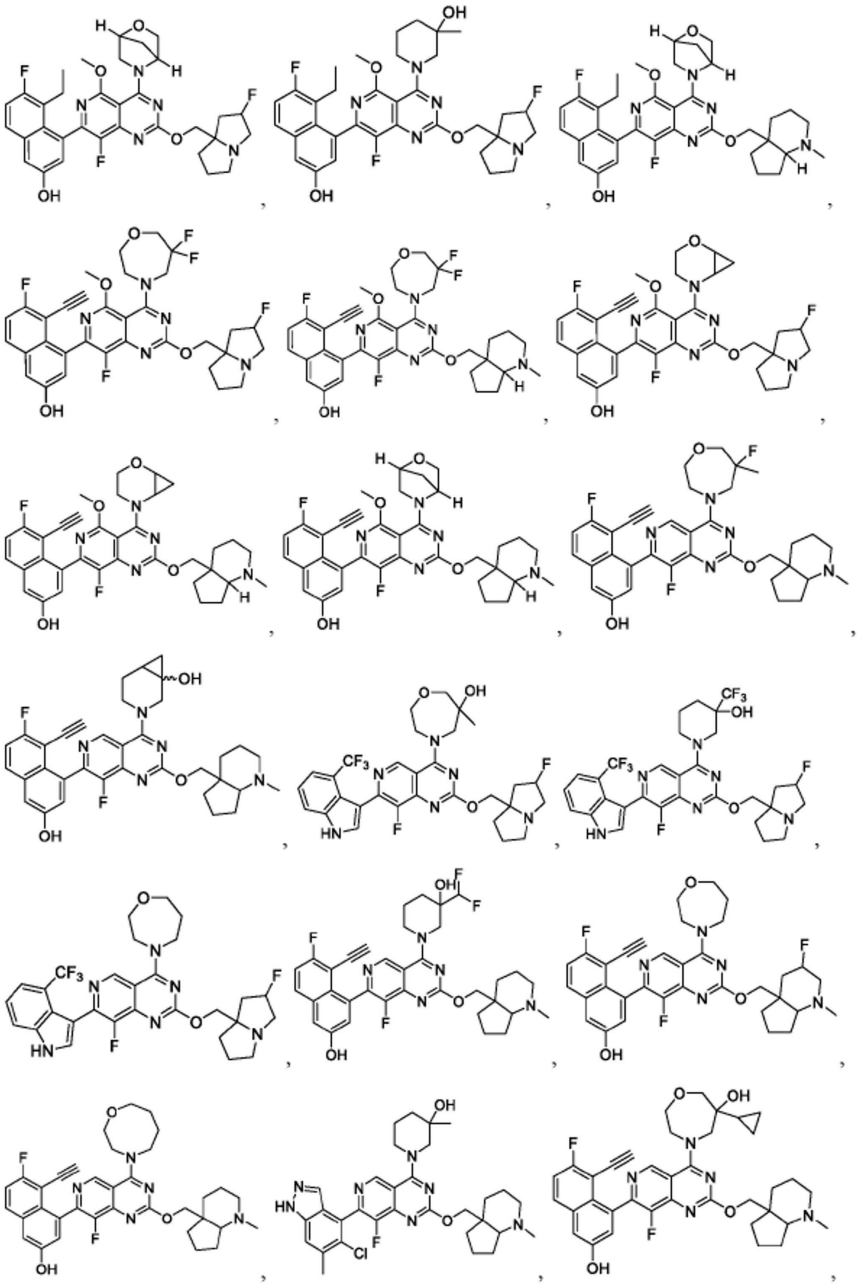
,

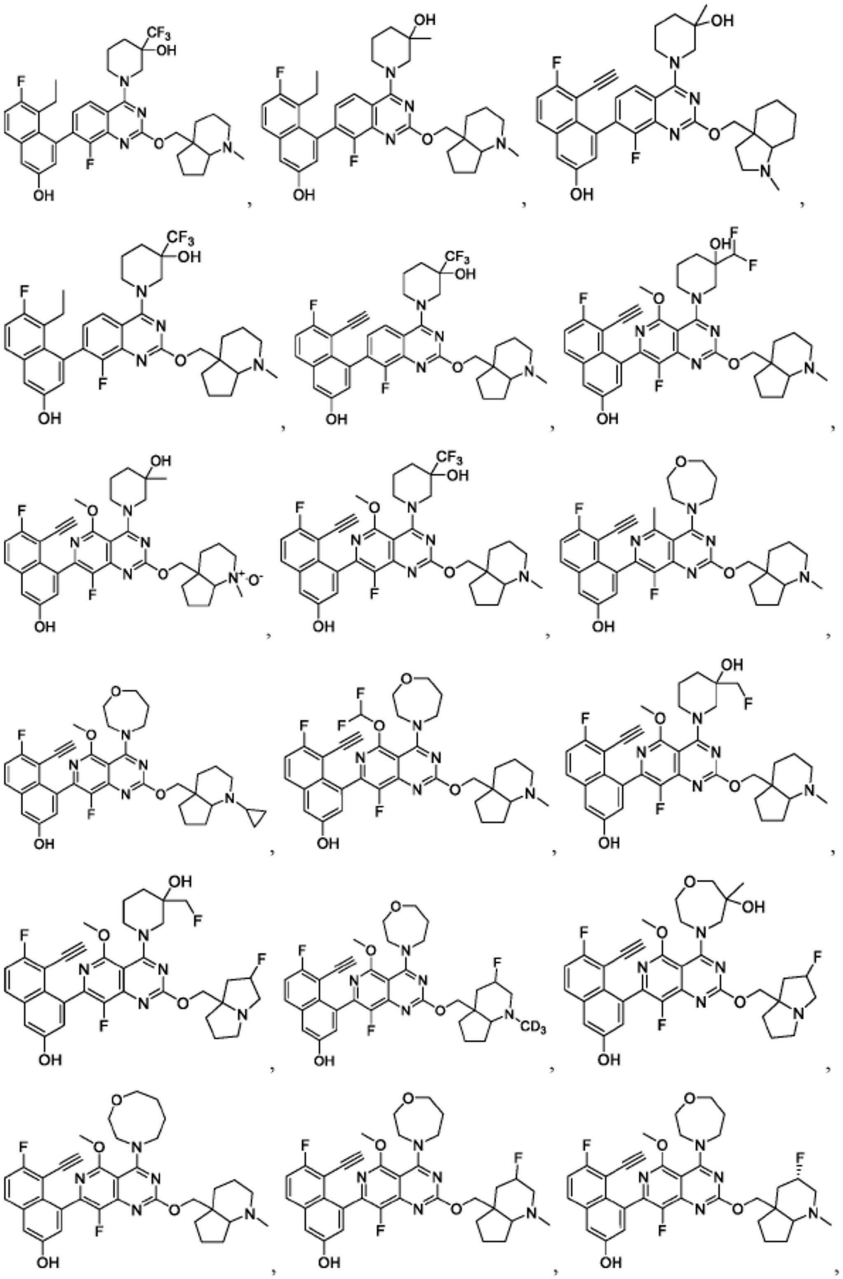
[0246]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

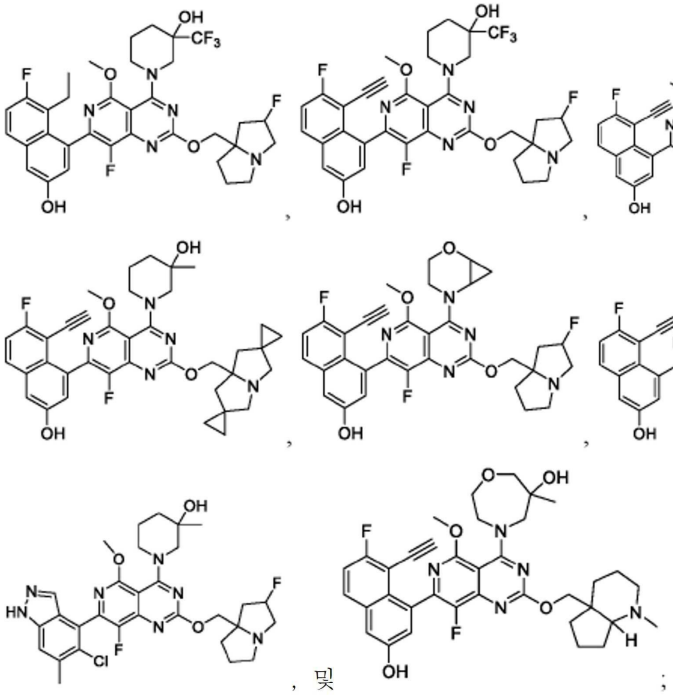
[0247]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
[0248]

[0249] 

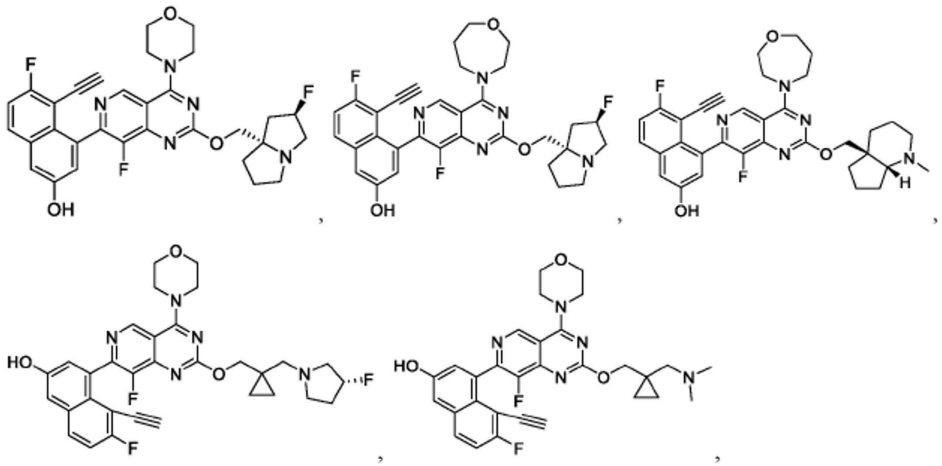


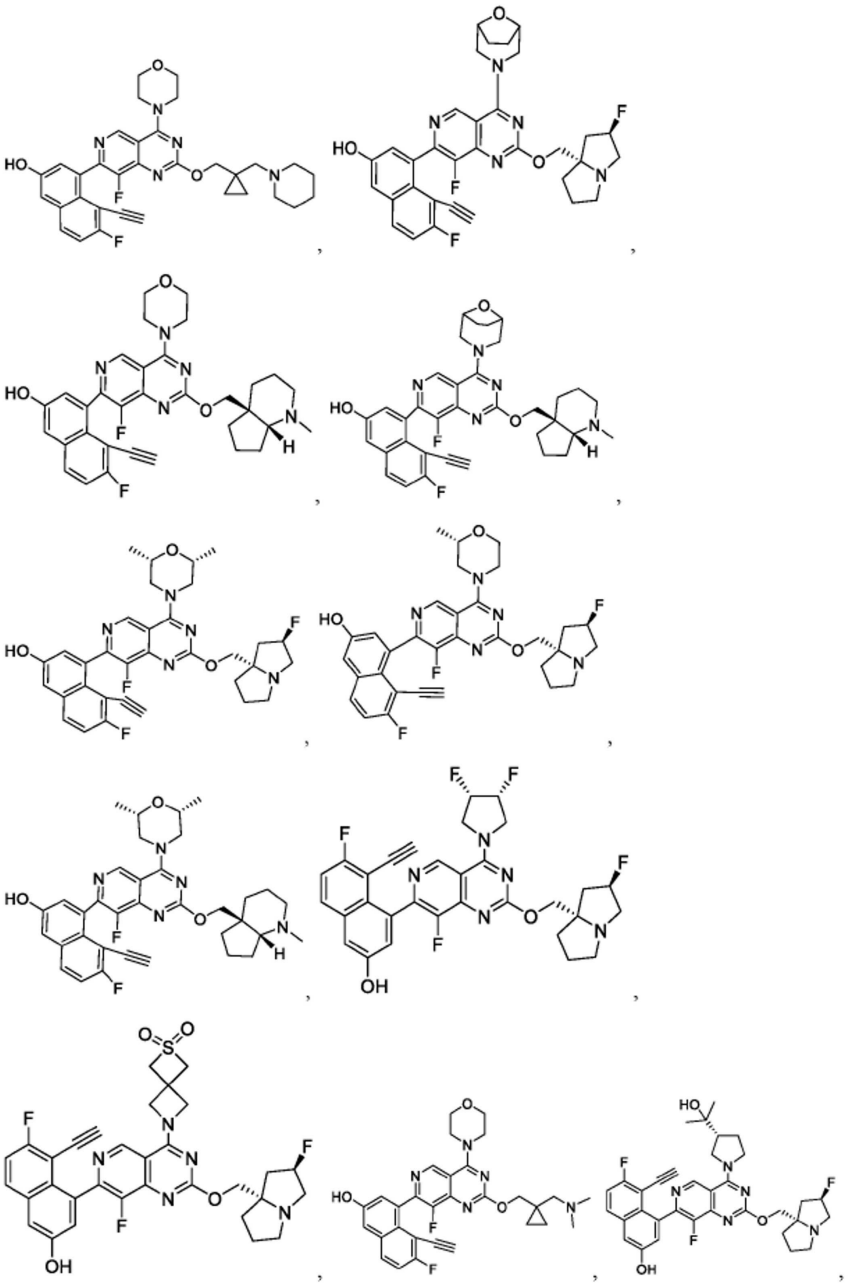
[0250]

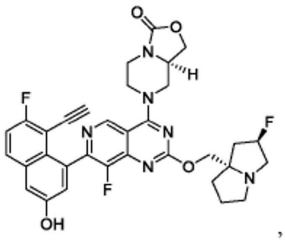
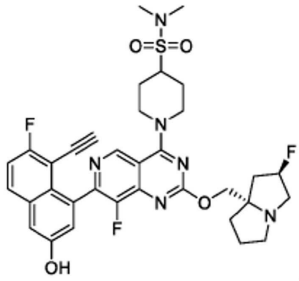
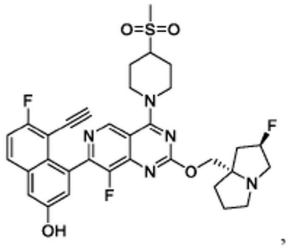
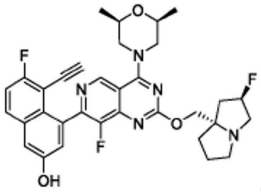
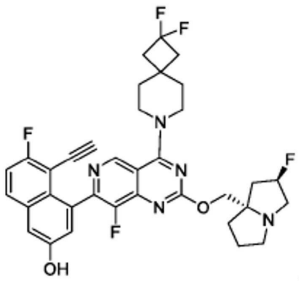
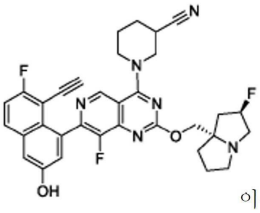
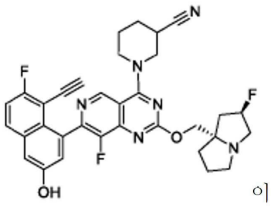
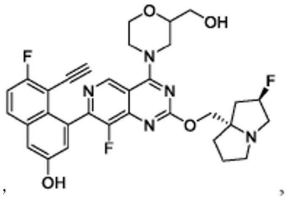
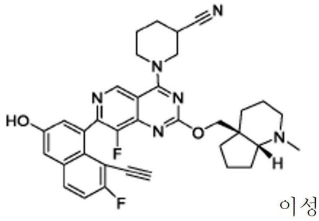
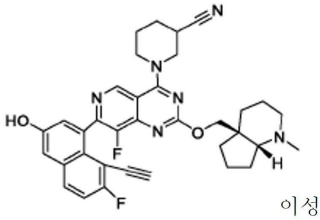
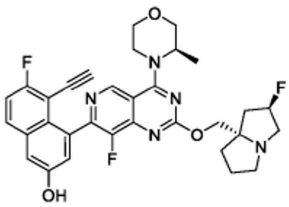
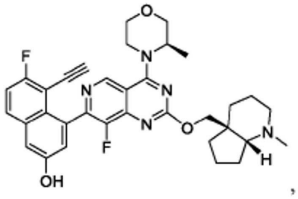
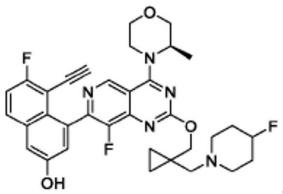
[0251] 

[0252] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

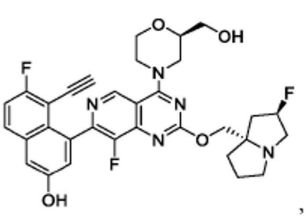
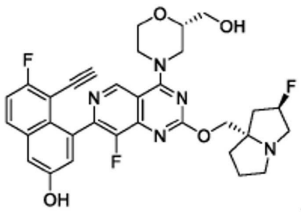
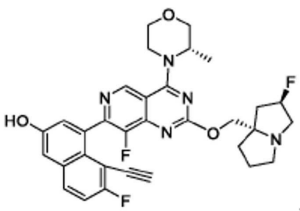
[0253] 일부 양태에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

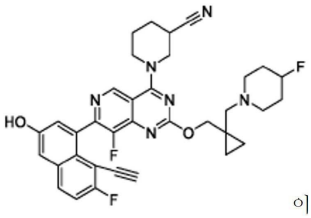
[0254] 

[0255] 

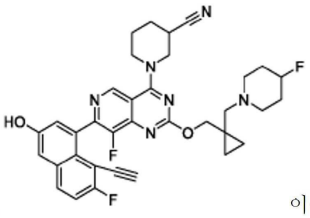

,

,

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,

,

,

[0256]

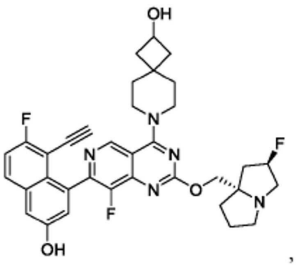

,

,

,



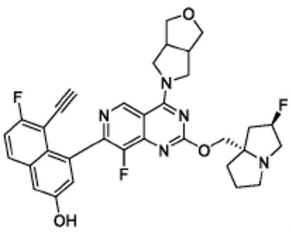
이성질체 1,



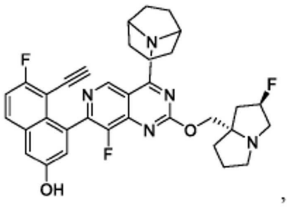
이성질체 2,



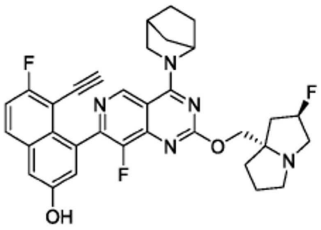
,



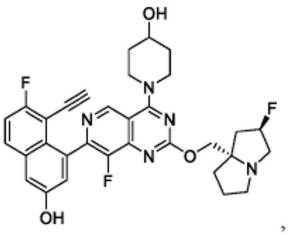
,



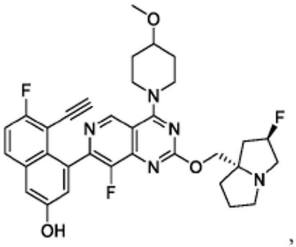
,



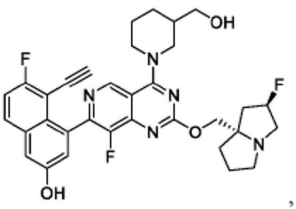
,



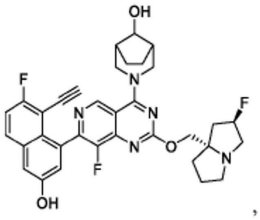
,



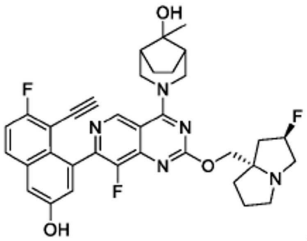
,



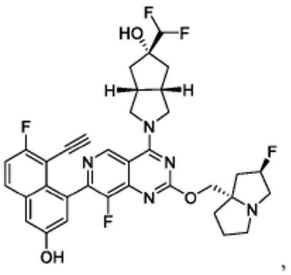
,



,

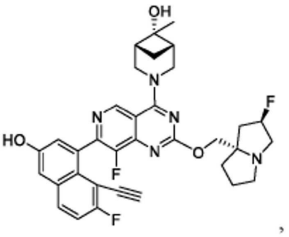


,



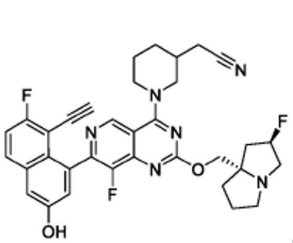
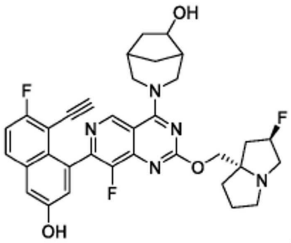
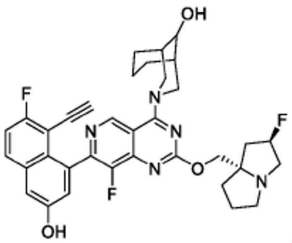
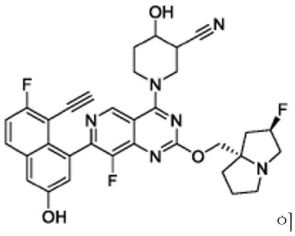
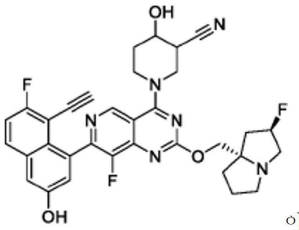
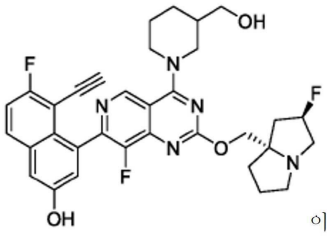
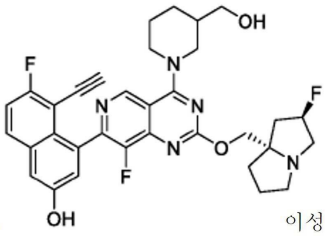
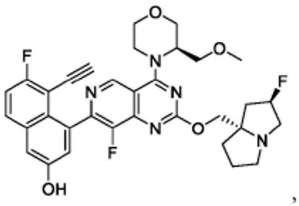
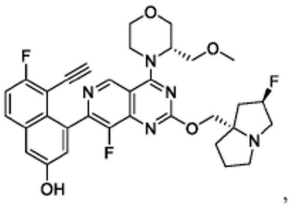
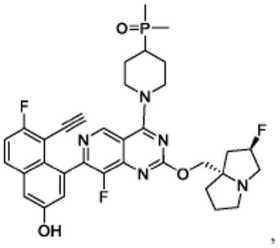
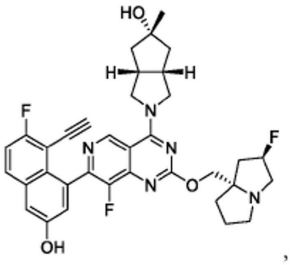
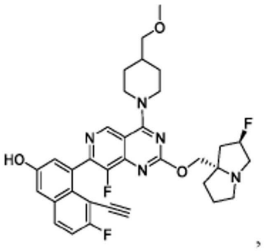
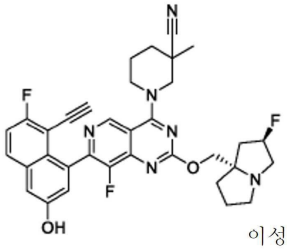
,

,

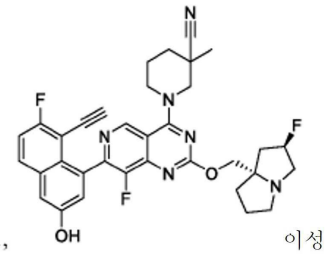
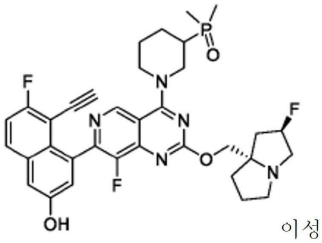
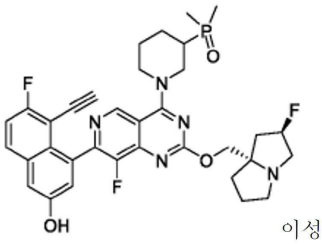
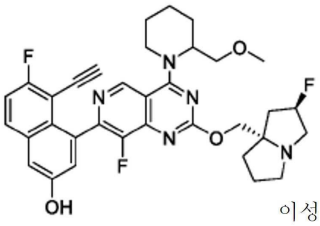
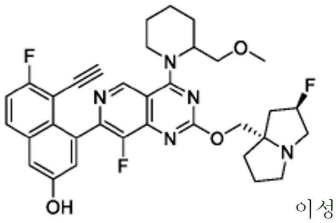


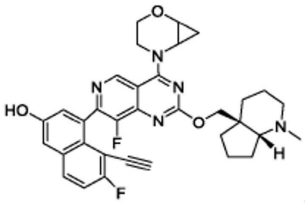
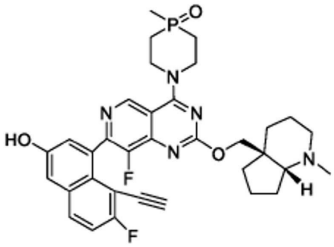
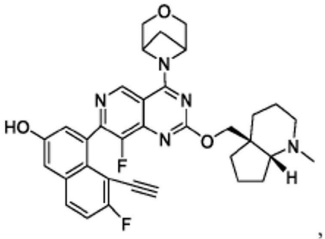
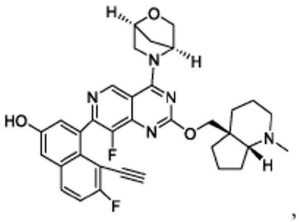
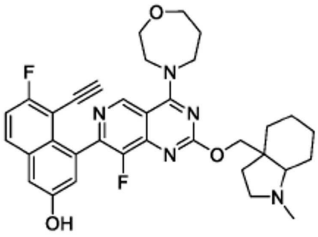
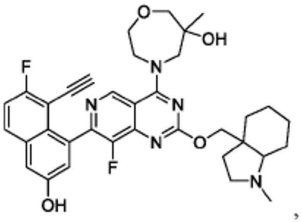
,

[0258]

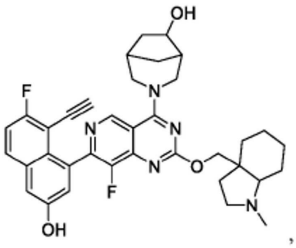
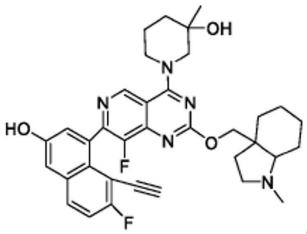
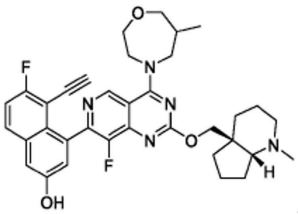
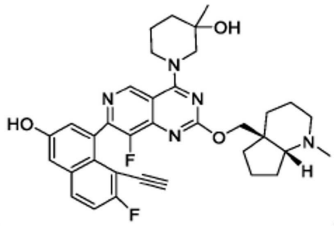
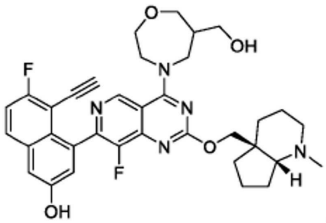
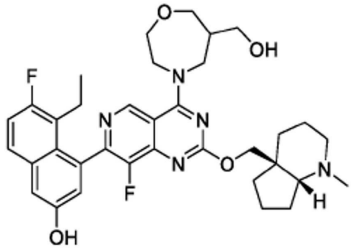
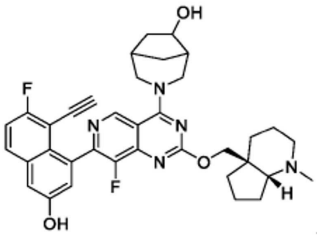
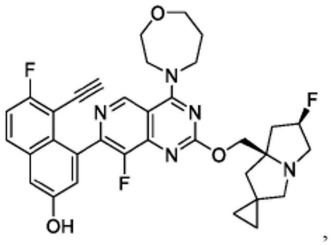
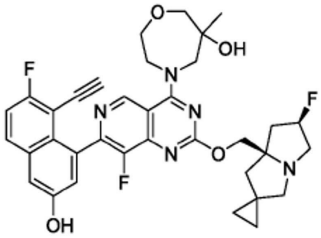
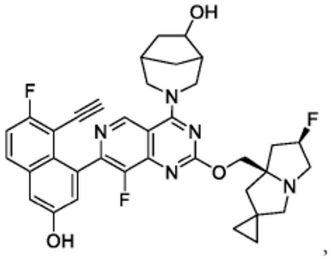

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

이성질체 1,

이성질체 2, ,

,

,

,

,

,

이성질체 1,

[0259]


,

이성질체 2,

이성질체 1,

이성질체 2,

이성질체 1, ,

이성질체 2,

,

,

,

,

,

,

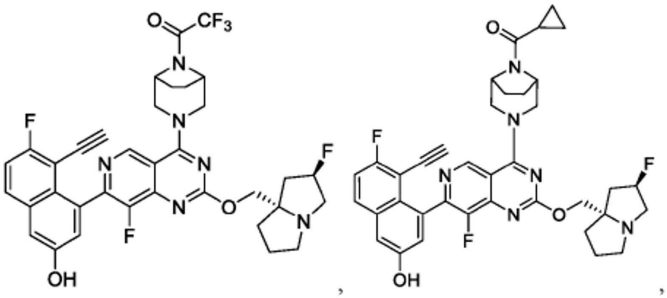
[0260]

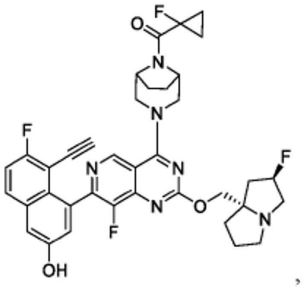
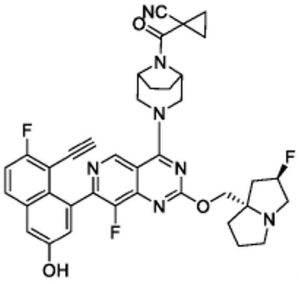
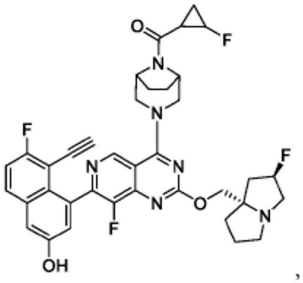
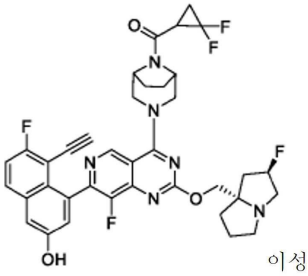
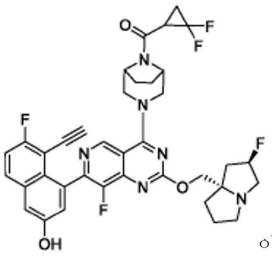
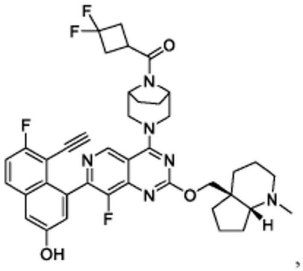
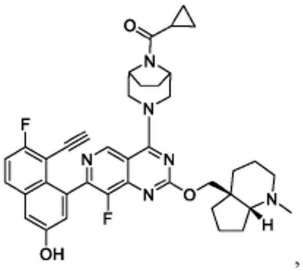
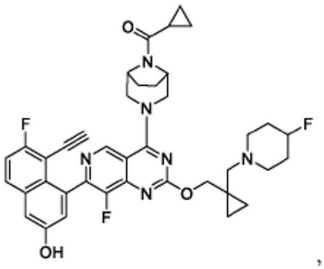

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

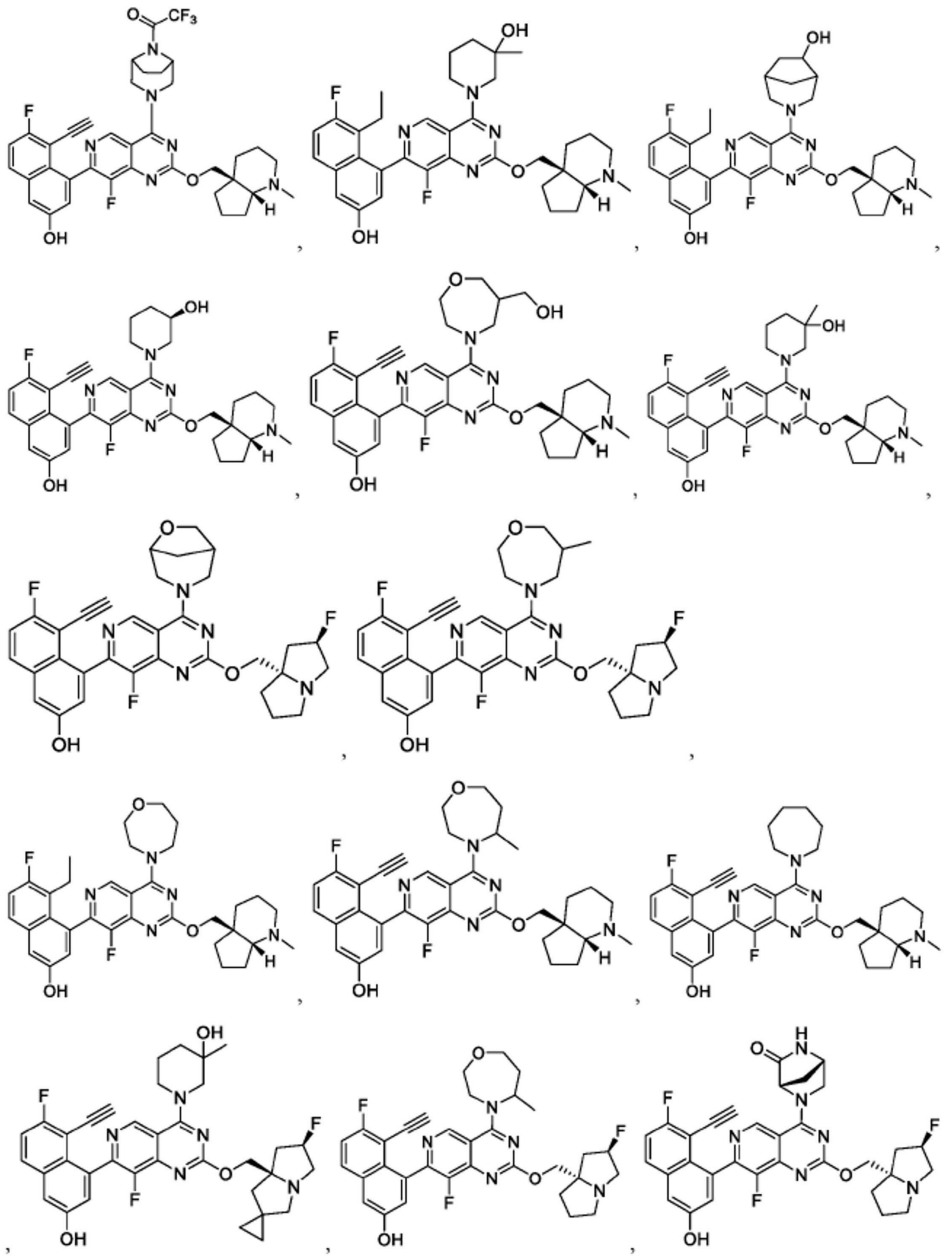
,

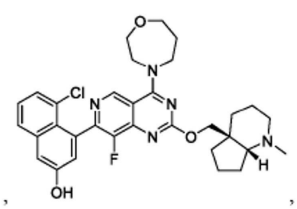
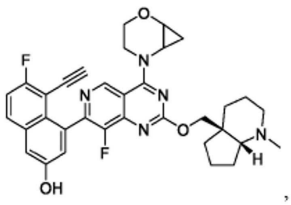
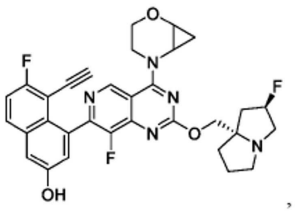
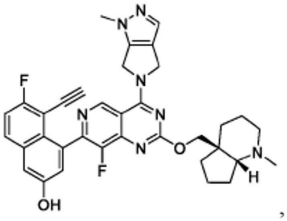
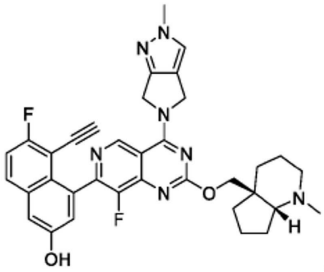
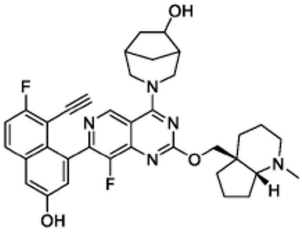
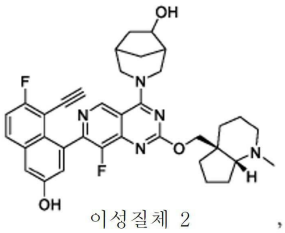
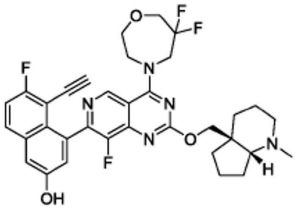
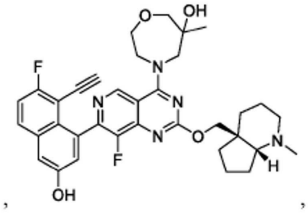
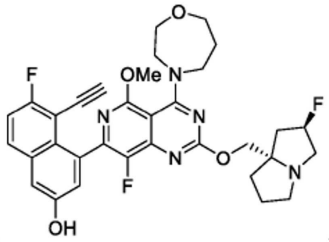
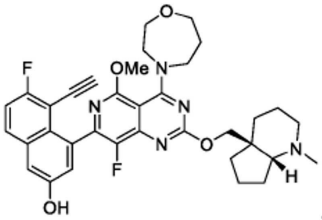
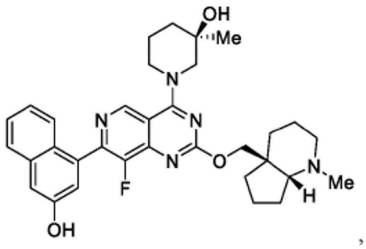
[0261]

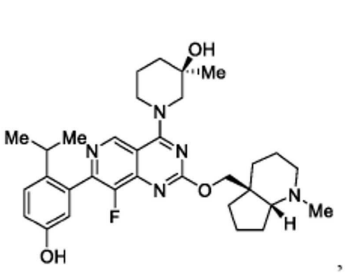
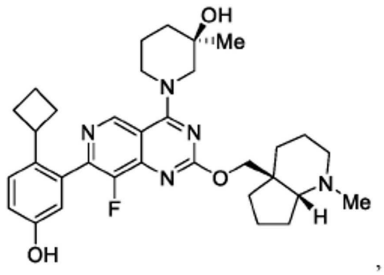
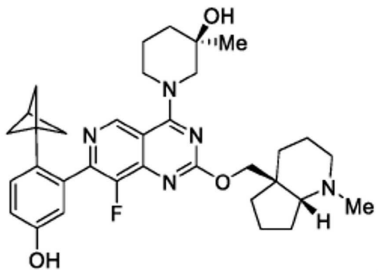
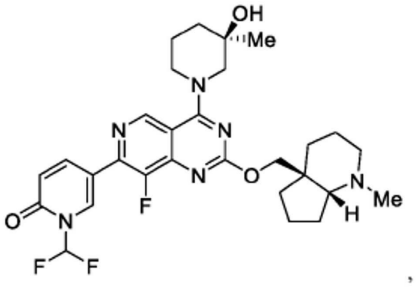
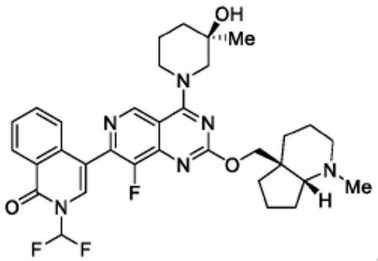
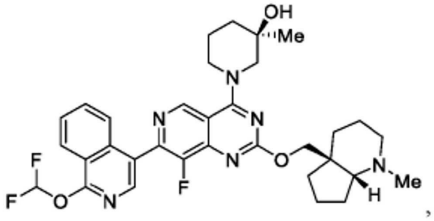
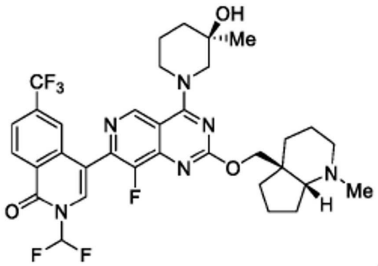
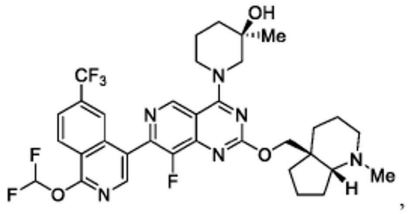

,

,

,

,

,

이성질체 1,

이성질체 2,

,

,

,

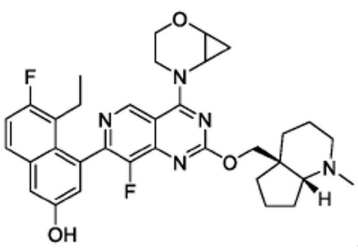
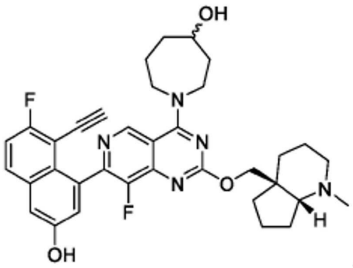
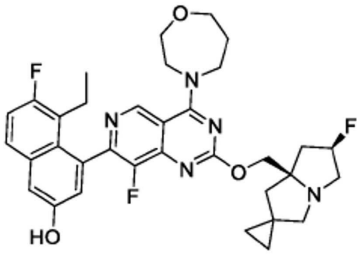
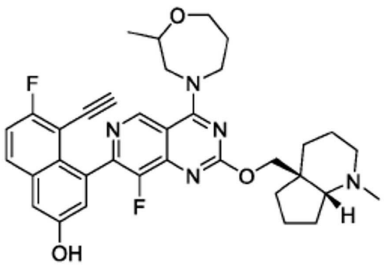
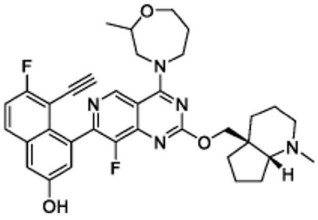
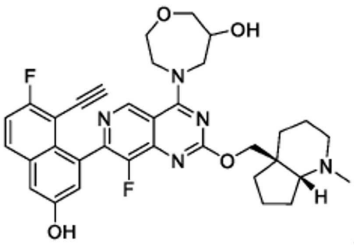
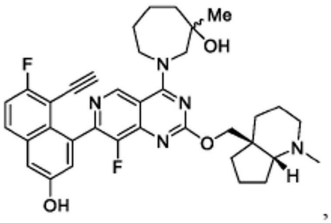
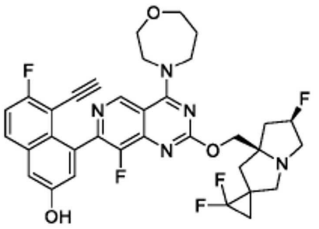
[0262]

[0263] 

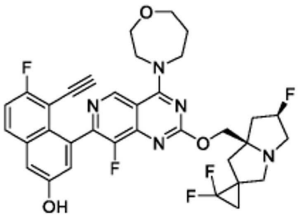
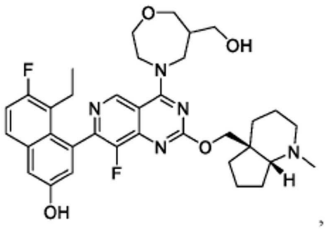
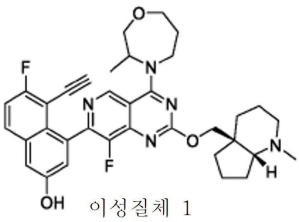
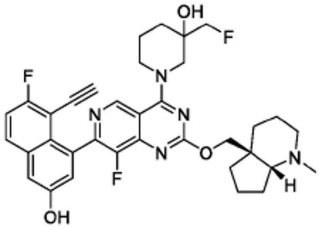
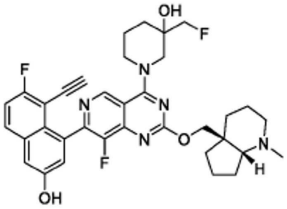
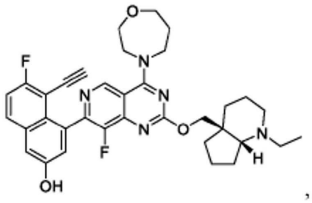
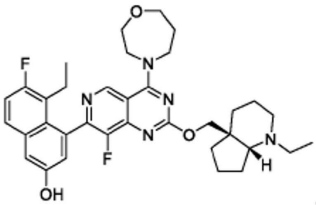
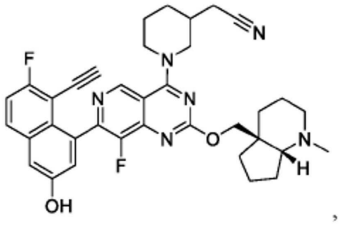
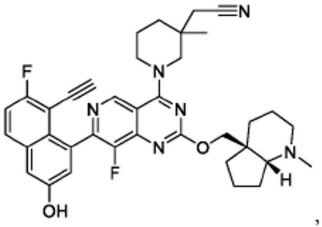
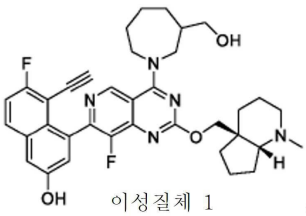

,

,

,

,

,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

[0264]


,

,

,

,

,

,

,

,

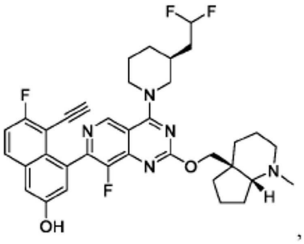
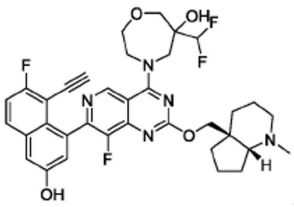
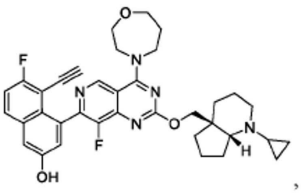
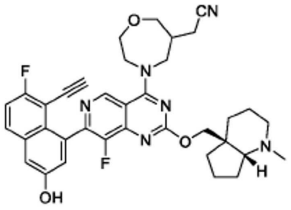
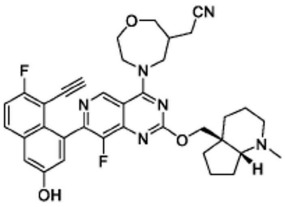
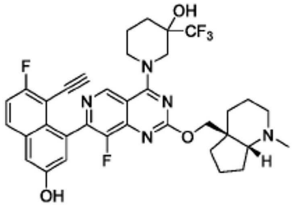
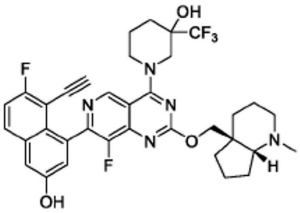
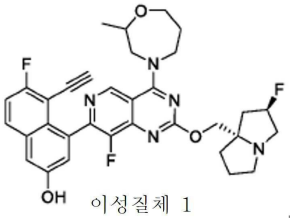
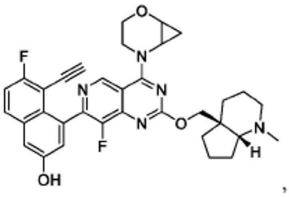
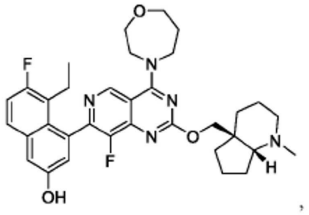
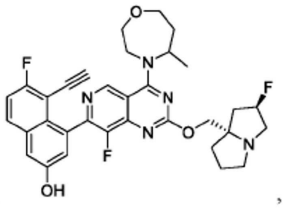
[0265]


,

,

,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

,

,

이성질체 1
,

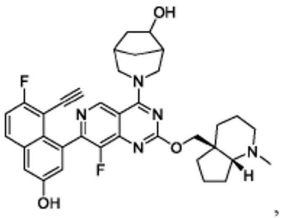
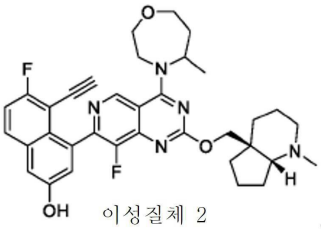
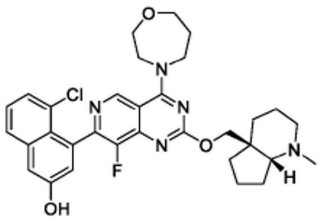
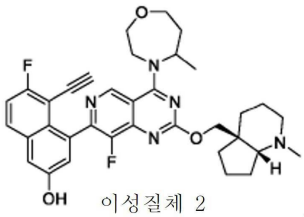
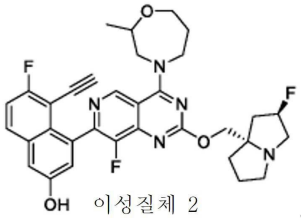
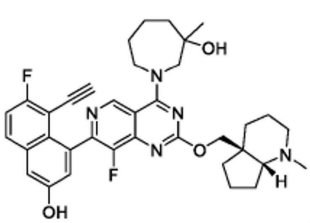
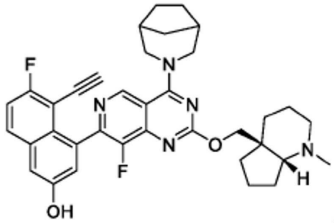
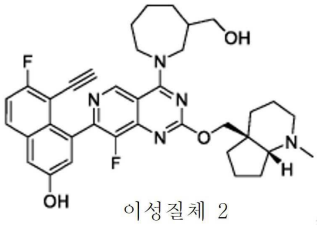
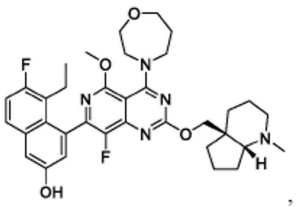
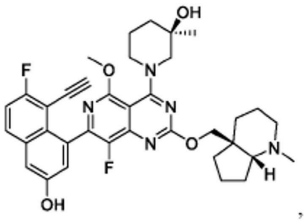
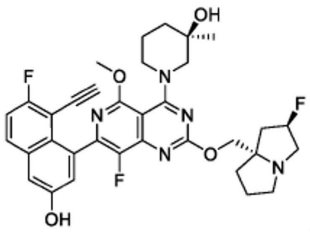
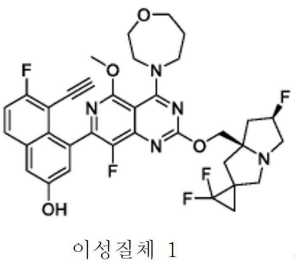
[0266]


이성질체 2 ,

,

이성질체 1 ,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

이성질체 1 ,

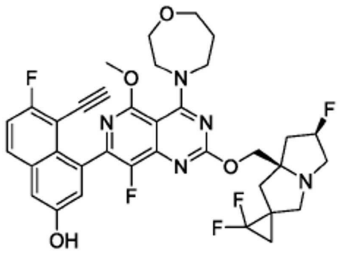
[0267]


,

,

,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

이성질체 1
,

,

,

,

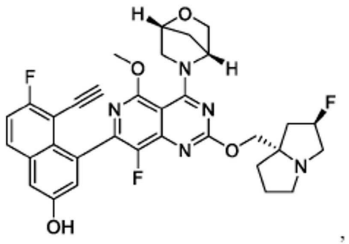
[0268]

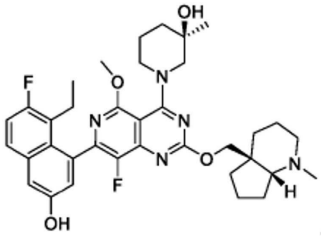

,

이성질체 2 ,

,

이성질체 2 ,

이성질체 2 ,

,

,

이성질체 2 ,

,

,

,

이성질체 1 ,

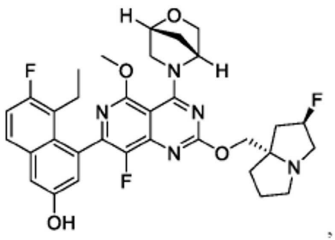
[0269]

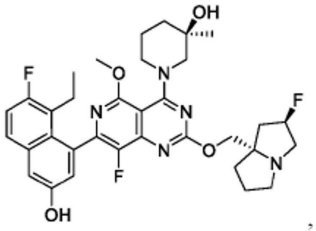


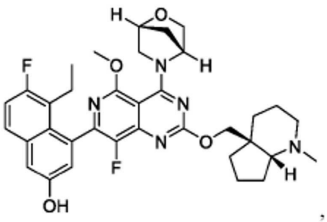
이성질체 2

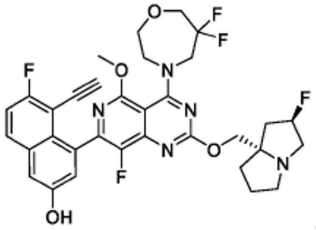


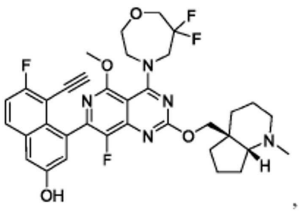


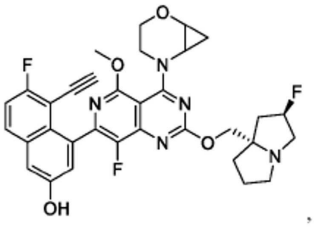


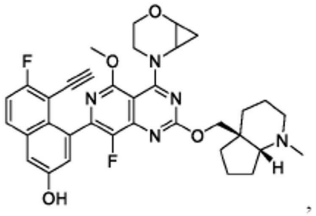


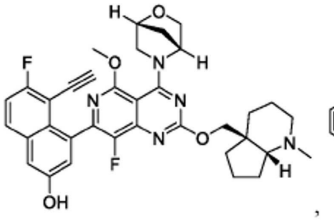


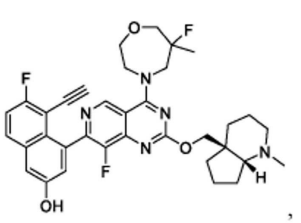




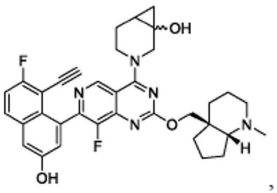
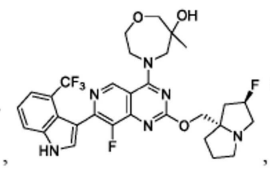
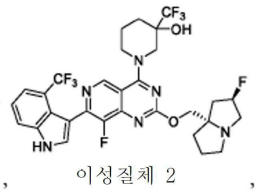
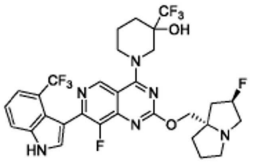
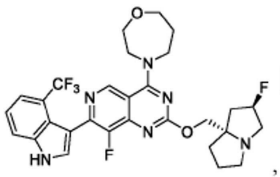
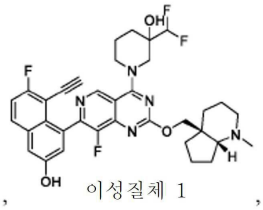
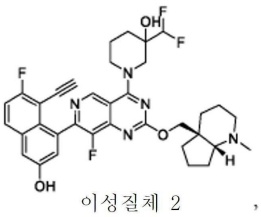
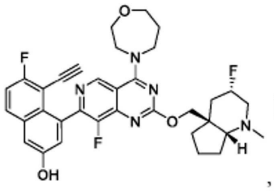
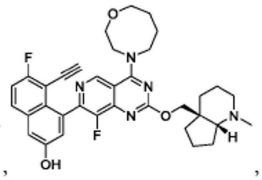
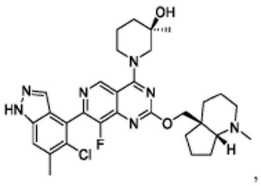
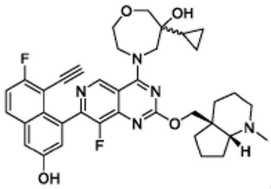
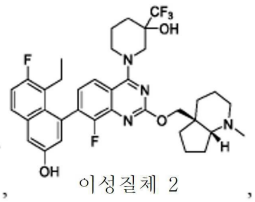
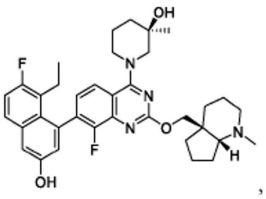
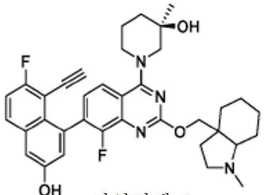
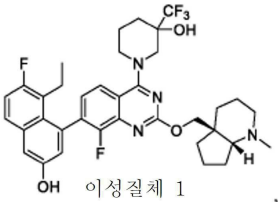
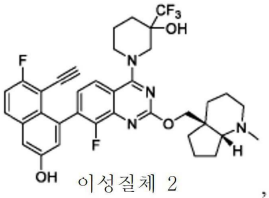
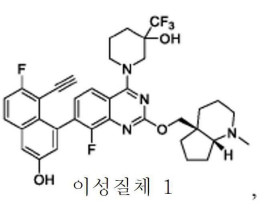
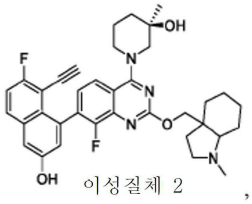




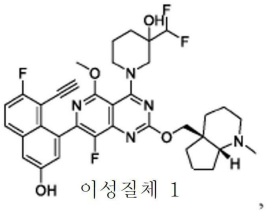
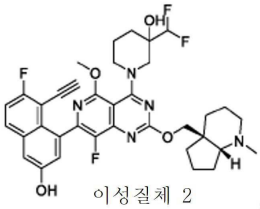
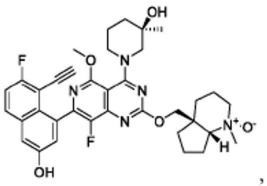
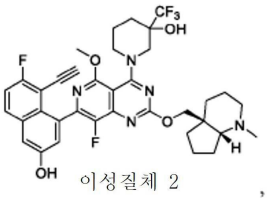
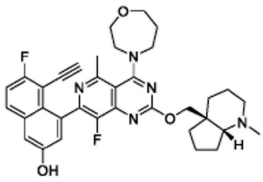
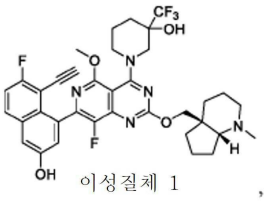
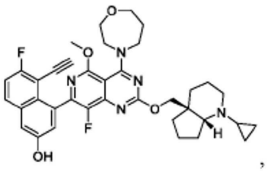
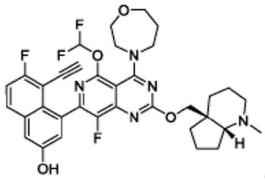
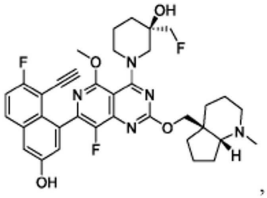
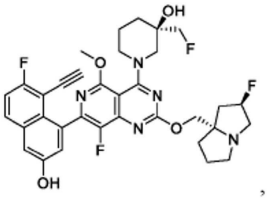
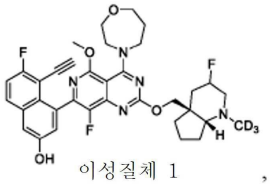
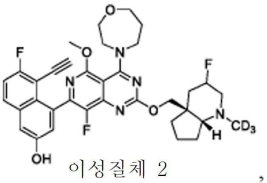
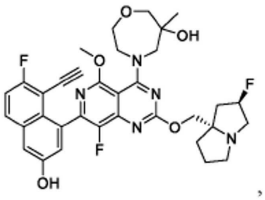
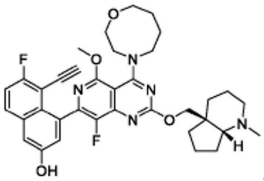
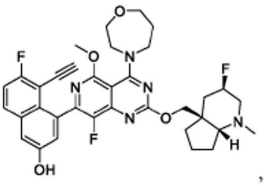
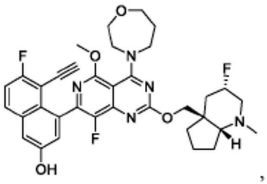
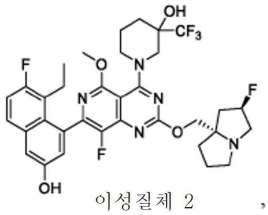
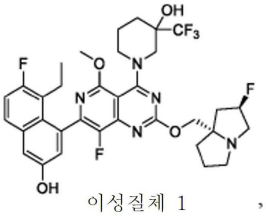




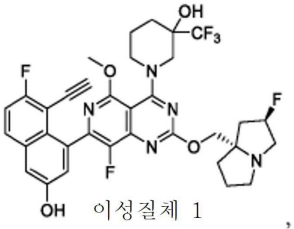
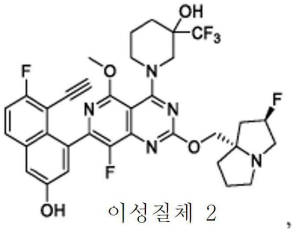
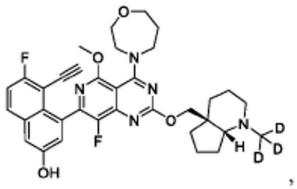
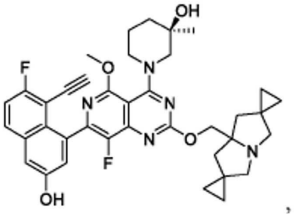
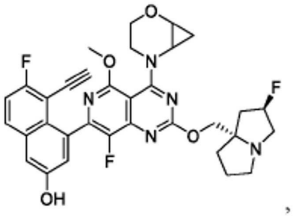
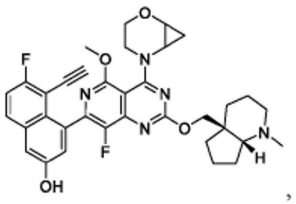
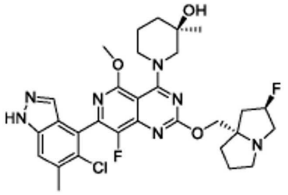
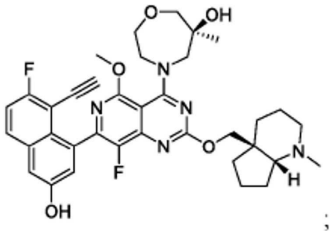
[0270]


,

,

이성질체 2
,

이성질체 1
,

,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

,

,

,

,

이성질체 2
,

,

이성질체 1
,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

이성질체 1
,

이성질체 2
,

[0271]


이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

이성질체 2 ,

,

이성질체 1 ,

,

,

,

,

이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

이성질체 2 ,

이성질체 1 ,

[0272]


이성질체 1 ,

이성질체 2 ,

,

,

,

,

,

, 및 ;

[0273]

[0274] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0275] 일부 양태에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

[0276] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0277] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4- 일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6- 플루오로나프탈렌-2-올;

[0278] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0279] 5-에티닐-6-플루오로-4-{8-플루오로-2-[(1-{[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸}시클로프로필)메톡시]-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}나프탈렌-2-올;

[0280] 4-[2-({1-[(디메틸아미노)메틸]시클로프로필}메톡시)-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0281] 5-에티닐-6-플루오로-4-[8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-2-({1-[(피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올;

[0282] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0283] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0284] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0285] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0286] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0287] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린

-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0288] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0289] 6-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2¿6-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온;

[0290] 4-[2-({1-[(디메틸아미노)메틸]시클로프로필}메톡시)-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0291] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0292] (8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

[0293] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-설폰아미드;

[0294] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메탄설포닐피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0295] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0296] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0297] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴;

[0298] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴;

[0299] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0300] 1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

[0301] 1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

[0302] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0303] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0304] 5-에티닐-6-플루오로-4-[8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올;

[0305] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2R)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0306] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0307] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0308] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0309] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-카보니트릴;

[0310] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0311] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0312] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0313] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0314] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

[0315] 5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-1¿6,2,5-티아디아제판-1,1-디온;

[0316] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{9-옥사-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0317] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올 이성질체 1;

[0318] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올 이성질체 2;

[0319] 1-[7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

[0320] 1-[7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

[0321] 7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;

[0322] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0323] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0324] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0325] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-올;

[0326] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0327] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0328] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

[0329] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

[0330] (3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

[0331] (1R,5S,6R)-3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-올;

[0332] 2-[1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일]아세토니트릴;

[0333] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

[0334] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.3.1]노난-9-올;

[0335] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-하이드록시피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

[0336] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-하이드록시피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

[0337] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0338] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0339] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0340] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0341] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[4-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0342] (3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

[0343] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0344] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

[0345] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

[0346] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[3-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0347] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[3-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0348] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0349] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0350] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0351] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드;

[0352] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0353] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0354] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0355] 1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0356] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0357] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0358] 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

[0359] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0360] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진- 7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2올;

[0361] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0362] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0363] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0364] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0365] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0366] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0367] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0368] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0369] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0370] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0371] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴;

[0372] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-1-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0373] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1¿6-티오모르폴린-1,1-디온;

[0374] (9aR)-8-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-옥타하이드로피페라지노[2,1-c]모르폴린-4-온;

[0375] (8aR)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

[0376] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메탄설포닐피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0377] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-설폰아미드;

[0378] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0379] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0380] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0381] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0382] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0383] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0384] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0385] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0386] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0387] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2R)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0388] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0389] (8aS)-7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

[0390] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)모르폴린-2-카보니트릴;

[0391] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3R)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0392] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0393] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0394] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-카보니트릴;

[0395] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

[0396] 7-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;

[0397] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

[0398] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 1;

[0399] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴 이성질체 2;

[0400] 5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-메틸-1¿6,2,5-티아디아제판-1,1-디온;

[0401] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3S)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0402] 1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-올;

[0403] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0404] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

[0405] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-8-메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올;

[0406] (8aS)-7-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온;

[0407] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.3.1]노난-9-올;

[0408] (3aR,5R,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-5-(디플루오로메틸)-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

[0409] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0410] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3S)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0411] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[4-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-

8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0412] (3aR,5S,6aS)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-5-메틸-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올;

[0413] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0414] 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-올;

[0415] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{9-옥사-3-아자비시클로[4.2.1]노난-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0416] (3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

[0417] (3R)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

[0418] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0419] (3S)-1-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올;

[0420] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0421] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0422] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

[0423] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

[0424] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메톡시-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0425] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메톡시-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0426] 6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0427] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올;

[0428] 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올;

[0429] (1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온;

[0430] 1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

[0431] 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0432] 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(1-플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0433] 1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐]시클로프로판-1-카보니트릴;

[0434] 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(2-플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0435] 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(2,2-디플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0436] 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(2,2-디플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0437] 4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0438] 4-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0439] 4-(4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0440] 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

[0441] 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0442] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(옥산-4-카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0443] 1-[3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

[0444] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0445] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-7-6플루오로나프탈렌-2-올;

[0446] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-[(1s,4s)-4-하이드록시시클로헥산카보닐]-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0447] 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

[0448] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0449] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-메탄설포닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0450] 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0451] 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

[0452] 4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0453] 1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0454] 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

[0455] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

[0456] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0457] 1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0458] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{6-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0459] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0460] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0461] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0462] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-(아제판-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0463] 1-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0464] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0465] (1*S*,4*S*)-5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온;

[0466] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올;

[0467] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0468] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0469] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{1-메틸-1H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0470] 5-에티닐-6-플루오로-4-{8-플루오로-2-[(1-메틸-옥타하이드로-1H-인돌-3a-일)메톡시]-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}나프탈렌-2-올;

[0471] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-메틸-2H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0472] 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올 이성질체 1;

[0473] 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올 이성질체 2;

[0474] 4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0475] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0476] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0477] (4*R*)-4-[(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노]피롤리딘-2-온;

[0478] 4-[2-({1H,2H,3H,5H,9bH-벤조[a]피롤리진-9b-일}메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0479] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0480] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0481] 1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0482] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-메틸-2H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0483] 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0484] 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0485] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0486] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0487] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[5-하이드록시-2-(프로판-2-일)페닐]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0488] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-시클로부틸-5-하이드록시페닐)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0489] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-{비시클로[1.1.1]펜탄-1-일}-5-하이드록시페닐)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0490] 5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(디플루오로메틸)-1,2-디하이드로피리딘-2-온;

[0491] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-2-(디플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-1-온;

[0492] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[1-(디플루오로메톡시)이소퀴놀린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0493] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-2-(디플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-1-온;

[0494] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[1-(디플루오로메톡시)-6-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0495] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0496] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[5-하이드록시-2-(프로판-2-일)페닐]퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0497] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-시클로부틸-5-하이드록시페닐)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0498] 4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0499] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-4-올;

[0500] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((6'*R*,7a'*R*)-6'-플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0501] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0502] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0503] 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

[0504] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제판-3-올;

[0505] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0506] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0507] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0508] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0509] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시

클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 1;

[0510] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 2;

[0511] 4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-에틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0512] 5-에틸-4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-에틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0513] 2-(1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세토니트릴;

[0514] 2-(1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-일)아세토니트릴;

[0515] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)아제판-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0516] 4-(4-((*S*)-3-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0517] 6-(디플루오로메틸)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

[0518] 4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-시클로프로필옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0519] 2-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-일)아세토니트릴 이성질체 1;

[0520] 2-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-일)아세토니트릴 이성질체 2;

[0521] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 1;

[0522] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올 이성질체 2;

[0523] 4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0524] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0525] 4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0526] 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0527] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0528] 3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올;

[0529] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시

클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0530] 5-클로로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0531] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0532] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0533] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제판-3-올;

[0534] 4-(4-(3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0535] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)아제판-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0536] 4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0537] 4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0538] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0539] (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0540] (3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0541] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 1;

[0542] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올 이성질체 2;

[0543] 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0544] (*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0545] 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0546] (*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0547] 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0548] 4-(4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0549] 4-(4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클

로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0550] 4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0551] 4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0552] 4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0553] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(6-플루오로-6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0554] 3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-1-올;

[0555] 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0556] 1-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0557] 1-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0558] 4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판;

[0559] 3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

[0560] 3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

[0561] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0562] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사조칸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0563] (3*R*)-1-(7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0564] 6-시클로프로필-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올;

[0565] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0566] (*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0567] (3*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸옥타하이드로-3aH-인돌-3a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0568] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0569] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0570] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시

클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0571] (3*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸옥타하이드로-3aH-인돌-3a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0572] 3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

[0573] 3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올;

[0574] (4a*S*,7a*R*)-4a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((*R*)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)-1-메틸옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1-옥사이드;

[0575] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0576] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메틸-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0577] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0578] 4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-시클로프로필옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0579] 4-(5-(디플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0580] (*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0581] (*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0582] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0583] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0584] 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올;

[0585] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사조칸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0586] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*R*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0587] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0588] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0589] 1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0590] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0591] 1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올;

[0592] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올;

[0593] (*R*)-1-(2-((1'H,3'H,5'H-디스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-시클로프로판]-7a'(7'H)-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;

[0594] 4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0595] 4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올;

[0596] (3*R*)-1-(7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올, 및

[0597] 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올,

[0598] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0599] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물의 회전장애이성질체를 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0600] 달리 명시되지 않는 한, 충족되지 않는 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖고 있는 것으로 가정한다.

[0601] 단수 형태는 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0602] 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"이라는 용어는 논리합(즉, 및/또는)이고, 용어 "둘 중 하나", "아닌 한", "대안적으로", 및 이와 유사한 효과를 가진 단어와 함께 나타내는 등 명시적으로 나타내지 않는 한, 배타적 논리합을 나타내지 않는다.

[0603] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 적어도 하나의 화합물, 또는 화합물의 적어도 하나의 염, 또는 이들의 조합을 의미한다. 예를 들어, "화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 2종의 화합물, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 약학적으로 허용되는 염, 및 화학식 I의 화합물의 2종 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0604] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_2-C_4알케닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자와 하나의 이중 결합을 포함하는 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0605] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬기를 지칭한다.

[0606] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_6알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_6알킬기를 지칭한다.

[0607] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시기를 지칭한다.

[0608] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된

C_1-C_6알콕시기를 지칭한다.

[0609] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시기를 지칭한다.

[0610] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0611] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_6알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0612] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "(C_1-C_6알킬)아미노"는 R-NH를 지칭하며, 여기서 R은 C_1-C_6알킬기이다.

[0613] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 (C_1-C_6알킬)아미노기를 지칭한다.

[0614] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알킬카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬기를 지칭한다.

[0615] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알킬렌"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 2가 직쇄 포화 탄화수소를 지칭한다.

[0616] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_3알킬카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로C_1-C_3알킬기를 지칭한다. 일부 양태에서, 할로C_1-C_3알킬카보닐은 -C(O)CF_3이다.

[0617] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_2-C_4알키닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자와 하나의 삼중 결합을 포함하는 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0618] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_2-C_4알키닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_2-C_4알키닐기를 지칭한다.

[0619] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 -NH_2를 지칭한다.

[0620] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노기를 지칭한다.

[0621] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 페닐기를 지칭하거나, 고리 중 적어도 하나가 페닐기인 이환식 또는 삼환식 고리 시스템을 지칭한다. 이환식 및 삼환식 융합 고리 시스템은 4 내지 8원 방향족 또는 비방향족 단환식 또는 이환식 또는 스피로환 고리 시스템에 융합된 페닐기로 구성된다. 본 발명의 아릴기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. 아릴기의 대표적인 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 테트라하이드로나프틸, 2',3'-디하이드로스피로(시클로프로판-1,1'-인데닐)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0622] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0623] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카복시"는 -CO_2H를 지칭한다.

[0624] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카복시C_1-C_6알킬"은 1, 2, 또는 3개의 카복시기로 치환된 C_1-C_6알킬기를 지칭한다.

[0625] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0626] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노C_1-C_3알콕시"는 시아노기로 치환된 C_1-C_3알콕시기를 지칭한다.

[0627] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_4시클로알킬"은 3 또는 4개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자(예를 들

어, 시클로프로필, 시클로부틸)를 갖는 포화 단환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0628] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_6시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 비시클로[1.1.1]펜타닐, 시클로헥실)를 갖는 포화 단환식 또는 이환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0629] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_8시클로알킬"은 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 비시클로[1.1.1]펜타닐)를 갖는 포화 단환식 또는 이환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 일부 구현예에서, C_3-C_8시클로알킬은 본원에 기술된 바와 같이 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴에 융합된다.

[0630] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_6시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실)을 지칭한다.

[0631] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_6시클로알킬카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_6시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실)를 지칭한다.

[0632] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디(C_1-C_6알킬)아미노"는 $-NR^zR^{z'}$(여기서 R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬기임)를 지칭한다.

[0633] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬"은 $-(C_2$-C_6알킬$)NR^zR^{z'}$(여기서 R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬기임)를 지칭한다.

[0634] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디메틸포스피노"는 $-P(O)(CH_3)_2$를 지칭한다.

[0635] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디메틸설폰아미드"은 $-S(O)_2N(CH_3)_2$를 지칭한다.

[0636] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.

[0637] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_3알콕시"는 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알콕시기를 지칭한다.

[0638] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_3알킬"은 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알킬기를 지칭한다.

[0639] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_6알킬"은 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_6알킬기를 지칭한다.

[0640] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 원자가 N, O, 및 S로부터 선택되고 나머지 원자는 탄소인 방향족 5 또는 6원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 고리에 헤테로아릴 고리가 융합된 이환식 시스템; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 고리에 이환식 시스템이 융합된 삼환식 시스템을 포함한다. 헤테로아릴기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 헤테로아릴기의 대표적인 예는 알록사진, 벤조[1,2-*d*:4,5-*d*′]비스티아졸, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 퓨린, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에노피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 및 트리아지닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0641] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴기를 지칭한다.

[0642] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12원 포화 또는 부분 불포화 고리를

지칭한다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 헤테로시클릴 고리가 1, 2, 또는 3개의 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 탄소환 고리 또는 단환식 헤테로시클릴기에 융합된 기를 포함한다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 스피로 탄소를 통해 헤테로시클릴기에 부착된 하나 이상의 스피로환기로 추가로 치환된 전술한 바와 같은 단환식 또는 다환식 헤테로시클릴기를 포함한다. 헤테로시클릴 기의 예는 디하이드로-1'H,3'H,5'H-디스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-시클로프로판], 헥사하이드로-2H-1,4-디옥사-2a1-아자시클로펜타[cd]펜탈레닐, 헥사하이드로피롤리지닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌리지닐, 옥타하이드로퀴놀리지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 티아타닐, 티올라닐, 티에닐, 1,2-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 트리메틸레닐 옥사이드, 티아졸리닐, 이미다졸리디닐, 호모피페라지닐, 피롤리닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 피라닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "4 내지 6원 헤테로시클릴"은 고리에 4, 5, 또는 6개의 구성원을 포함하는 전술한 "헤테로시클릴"기를 지칭한다.

[0643] 특히, R^5가 1개의 질소 원자를 포함하고 산소 또는 질소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 10원 단환식, 이환식, 또는 삼환식 고리이고, 고리가 0 내지 3개의 이중 결합을 포함하는 경우, 이환식 또는 삼환식 고리는 추가 고리의 융합에 의해 형성될 수 있거나 추가 고리는 스피로 고리일 수 있다. 마찬가지로, R^c 및 R^d가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 10원 고리 단환식, 이환식, 또는 삼환식 고리를 형성하는 경우, 이환식 또는 삼환식 고리는 두 번째 고리의 융합에 의해 형성될 수 있거나, 두 번째 고리는 앞 단락에 기술된 바와 유사하게 스피로 고리일 수 있다.

[0644] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로시클릴기를 지칭한다.

[0645] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로시클릴기를 지칭한다.

[0646] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0647] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 지칭한다.

[0648] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 지칭한다.

[0649] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "메틸설포닐"은 $-S(O)_2CH_3$를 지칭한다.

[0650] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0651] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "테트라하이드로피라닐카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 테트라하이드로피라닐기를 지칭한다. 카보닐은 1, 2, 3, 또는 4 위치와 같은 임의의 적합한 위치에서 테트라하이드로피라닐 모이어티에 부착될 수 있다. 일 양태에서, 카보닐은 4 위치에서 테트라하이드로피라닐기에 부착된다.

[0652] 본원에 기술된 요지의 추가 양태는 리간드 결합 분석법의 개발 또는 생체내 흡착, 대사, 분포, 수용체 결합 또는 점유, 또는 화합물 배열의 모니터링을 위한 방사성 표지 리간드로서의 개시된 화합물의 용도이다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 방사성 동위원소를 사용하여 제조될 수 있으며, 생성된 방사성 표지 화합물은 결합 분석법 개발 또는 대사 연구에 사용될 수 있다. 대안적으로, 동일한 목적을 위해, 본원에 기술된 화합물은 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 촉매적 삼중수소화를 통해 방사성 표지 형태로 전환될 수 있다.

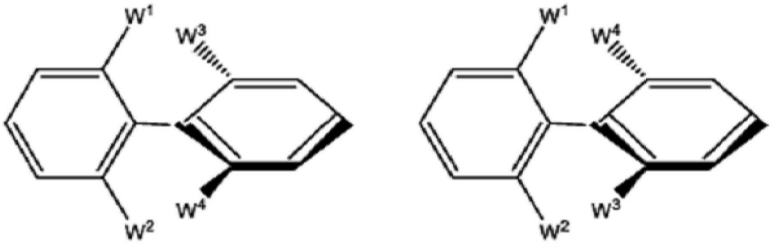
[0653] 본 발명의 특정 화합물은 입체이성질체로서 존재한다. 입체화학이 지정되지 않은 경우, 본 발명은 돌연변이 KRAS 억제 능력을 가지고 있는 모든 입체화학 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 포함하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물 제조 후의 분리, 예를 들어 부분입체이성질체 혼합물로의 변환 후의 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에서의 거울상이성질체의 직접적인 분리에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업계에 알려진 기술에 의해 제조되고 분할될 수 있다.

[0654] 본 발명의 특정 화합물은 회전장애이성질체로서 존재한다. 용어 "회전장애이성질체"는 분자의 다른 부분과의 입체적 상호작용의 결과로 분자의 단일 결합을 중심으로 한 회전이 방지되거나 크게 느려지고 단일 결합의 양 말단의 치환기가 비대칭적(즉, 비대칭 탄소 중심 또는 입체중심의 필요 없이 광학 활성이 발생)일 때 일어나는 입체형태적 입체이성질체를 지칭한다. 단일 결합을 중심으로 한 회전 장벽이 충분히 높고 입체형태 간의 상호전환이 충분히 느린 경우, 이성질체 종의 분리 및 단리가 허용될 수 있다. 회전장애이성질체는 단일 비대칭 원자를 갖지 않는 거울상이성질체(또는 에피머)이다.

[0655] 실온에서 적어도 1주일 동안 회전장애이성질체가 거의 또는 전혀 상호전환되지 않을 만큼 상호전환에 대한 장벽이 충분히 높은 경우, 회전장애이성질체는 안정한 것으로 간주될 수 있다. 일부 양태에서, 회전장애이성질체는 실온에서 적어도 1년 동안 상호전환이 거의 또는 전혀 일어나지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 회전장애이성질체 화합물이 실질적으로 순수한 형태(일반적으로 고체 상태)인 경우 실온에서 1주일 동안 그 반대 회전장애이성질체로의 상호전환이 약 5% 초과로는 진행되지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 실온(약 25℃)에서 1년 동안 그 반대 회전장애이성질체로의 상호전환이 약 5% 초과로는 진행되지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 0℃에서 적어도 1주일 동안 유지된 수성 약학적 제형에서 약 5% 이하의 상호전환이 진행될 정도로 충분히 안정적이다. 본 발명의 화학물질, 약학적 조성물, 및 방법은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 에피머 혼합물, 광학적으로 순수한 형태의 단일 회전장애이성질체, 및 중간 혼합물을 포함한 모든 이러한 가능한 회전장애이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

[0656] 회전장애이성질체의 열 라세미화에 대한 에너지 장벽은 키랄 축을 형성하는 하나 이상의 결합의 자유 회전에 대한 입체 장애에 의해 결정될 수 있다. 특정 바이아릴 화합물은 C2 대칭성이 결여된 고리간 결합을 중심으로 한 회전이 제한된 회전장애이성질 현상을 나타낸다. 이성질체화(거울상이성질체화)에 대한 자유 에너지 장벽은 회전에 대한 고리간 결합 안정성의 척도이다. 광학적 여기 및 열적 여기는 전자적 인자 및 입체적 인자에 따라 이러한 이성질체의 라세미화를 촉진할 수 있다.

[0657] 오르토-치환된 바이아릴 화합물은 이러한 유형의 입체형태적 회전 이성질 현상을 나타낼 수 있다. 이러한 바이아릴은, 아릴 고리 사이의 sp^2-sp^2 탄소-탄소 고리간 결합이 자유 회전을 방지할 만큼 충분히 높은 에너지 장벽을 가지며 치환기 $W^1 \neq W^2$ 및 $W^3 \neq W^4$가 분자를 비대칭으로 만드는 거울상이성질체적, 키랄 회전장애이성질체이다.

[0658] 

[0659] W^1:W^3, W^1:W^4, 및/또는 W^2:W^4, W^2:W^3 사이의 입체 상호작용은 평면 형태를 에너지 최대로 만들 만큼 충분히 크다. 이에 따라 2개의 비평면, 축방향 키랄 거울상이성질체는 서로 단리되어 독립적으로 존재할 수 있을 정도로 이들의 상호전환이 느릴 때 회전장애이성질체로서 존재한다. 위에 나타낸 그림에서 굵은선 및 파선은 회전 에너지 장벽으로 인해 입체적으로 제한되는 모이어티, 또는 분자의 부분을 나타낸다. 굵게 표시한 모이어티는 페이지 평면 위에 직각으로 존재하고, 파선으로 표시한 모이어티는 페이지 평면 아래에 직각으로 존재한다. 분자의 '평평한' 부분(도시된 2개의 바이아릴 각각에서 왼쪽 고리)은 페이지 평면에 있다.

[0660] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하면서 임의의 원치 않는 독성학적 효과를 나타내지 않는 염을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)] 참조). 염은 본원에 기술된 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 얻을 수 있거나, 또는 화합물의 유리 염기 기능을 적합한 산과 반응시키거나 화합물의 산성기를 적합한 염기와 반응시켜 개별적으로 얻을 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산 등과 같은 무독성 무기산으로부터 유래된 것들, 및 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐-치환 알칸산, 하이드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 무독성 유기산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리 토금속으로부

터 유래된 것들, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 무독성 유기 아민으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0661] *약학적 조성물*

[0662] 다른 양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된, 본 발명 내에 기술된 하나의 화합물 또는 화합물의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 본원에 기술된 바와 같이 병용 요법으로, 즉 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0663] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 양태에서, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 투여)에 적합하다. 투여 경로에 따라 활성 화합물은 산의 작용 및 화합물을 불활성화시킬 수 있는 다른 자연 조건으로부터 화합물을 보호하는 재료로 코팅될 수 있다.

[0664] 본 발명의 약학적 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 투여의 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물에 대한 투여 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에서 사용되는 어구 "비경구 투여"는 일반적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다.

[0665] 멸균 주사 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분의 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 활성 화합물을 필요한 양으로 혼입한 후, 멸균 정밀여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 일부 제조 방법은 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 필요한 성분의 분말을 생성하는 감압 건조 및 냉동-건조(동결건조)이다.

[0666] 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 및 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0667] 약학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 상용성이 없는 경우를 제외하고, 본 발명의 약학적 조성물에서 이들의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0668] 치료 조성물은 일반적으로 제조 및 보관 조건하에서 멸균 상태이고 안정적이어야 한다. 조성물은 용액으로 제형화되거나 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 맞춤 구조의 액체로 제형화될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 만니톨, 소르비톨과 같은 다가알코올, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 주사용 조성물의 장시간 흡수를 일으킬 수 있다.

[0669] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 국소, 표피, 또는 점막 투여 경로와 같은 장관내 경로를 통해, 예를 들어 비강내, 경구, 질내, 직장내, 설하, 또는 국소 투여될 수 있다.

[0670] 본원에서 고려되는 임의의 약학적 조성물은 예를 들어 임의의 허용가능한 적합한 경구 제제를 통해 경구 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액상 캡슐, 시럽, 및 엘릭서를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 경구 투여용 약학적 조성물은 경구 투여용 약학적 조성물을 제조하기 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 약학적으로 맛이 적합한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 감미제, 착향제,

착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제제를 함유할 수 있다.

[0671] 정제는 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 정제의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 무독성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0672] 수성 현탁액은 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 하나의 부형제(예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔트 검, 및 아카시아 검과 같은 현탁제; 예를 들어 자연발생적 포스파티드(예를 들어, 레시틴)와 같은 분산제 또는 습윤제; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은, 알킬렌옥사이드와 지방산의 축합 생성물; 예를 들어 헵타데카틸렌옥시세타놀과 같은, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물; 및 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올리에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물을 포함하나 이에 한정되지 않음)와 혼합하여 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트와 같은 적어도 하나의 보존제; 적어도 하나의 착색제; 적어도 하나의 착향제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파탐을 포함하되 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 감미제를 함유할 수 있다.

[0673] 예를 들어, 유성 현탁액은 예를 들어 아라키스 오일, 참깨 오일, 및 코코넛 오일과 같은 식물성 오일; 또는 예를 들어 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 현탁시켜 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀, 및 세틸 알코올과 같은 적어도 하나의 증점제를 함유할 수 있다. 맛이 적합한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기 본원에 이미 기술된 감미제 중 적어도 하나, 및/또는 적어도 하나의 착향제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은 예를 들어 부틸화 하이드록시아니솔 및 알파-토코페롤과 같은 항산화제를 포함하되 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0674] 분산성 분말 및 과립은 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 적어도 하나의 분산제 및/또는 습윤제, 적어도 하나의 현탁제, 및/또는 적어도 하나의 보존제와 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁제는 위에 이미 설명되어 있다. 예시적인 보존제는 예를 들어 항산화제(예를 들어, 아스코르브산)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은 예를 들어 감미제, 착향제, 및 착색제를 포함하되 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 부형제를 함유할 수도 있다.

[0675] 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 폴리머를 사용할 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허받았거나, 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)] 참조.

[0676] 치료 조성물은 당업계에 알려진 의료 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 양태에서 본 발명의 치료 조성물은 미국 특허번호 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824, 또는 4,596,556에 개시된 장치와 같은 무바늘 피하 주사 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 본 발명에 유용한 잘 알려진 임플란트 및 모듈의 예는 제어된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식형 미세주입 펌프를 개시하는 미국 특허 4,487,603호; 피부를 통해 약물을 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 미국 특허 4,486,194호; 정확한 주입 속도로 약물을 전달하기 위한 약물 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 4,447,233호; 연속 약물 전달을 위한 가변 유량 이식형 주입 장치를 개시하는 미국 특허 4,447,224호; 다중 챔버 구획을 갖춘 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 4,439,196호; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 4,475,196호를 포함한다. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 그 외 많은 이러한 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈이 당업자에게 알려져 있다.

[0677] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 비경구적으로, 즉 주사(정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및/또는 주입을 제한 없이 포함함)를 통해 투여될 수 있다.

[0678] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로, 즉 젤라틴 캡슐, 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 액상 캡슐을 통

해 투여될 수 있다.

[0679] *KRAS 억제제의 사용/치료 방법*

[0680] 본원에 기술된 치료제의 투여는 치료제의 치료 유효량 투여를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 본원에 기술된 KRAS 억제제를 포함하는 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 병태를 치료하기 위한 치료제의 양을 제한 없이 나타낸다. 그 양은 검출 가능한 치료적 또는 완화적 효과를 나타내기에 충분한 양이다. 이러한 효과는 예를 들어 본원에 나열된 병태의 치료를 제한 없이 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강 상태, 치료되는 병태의 성격과 정도, 치료 의사의 권장 사항, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라진다.

[0681] 본원에 기술된 화합물 투여의 경우, 투여량은 숙주 체중을 기준으로 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 0.01 내지 40 mg/kg이다. 예시적인 치료 요법은 1일 1회, 주 2회, 주 3회, 매주, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 1개월에 1회, 3개월에 1회, 또는 3~6개월에 1회의 투여를 수반한다.

[0682] 개시된 화합물은 부착 비의존성 세포 성장을 강력히 억제하므로 종양 전이를 억제할 가능성이 있다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 종양 전이를 억제하는 방법으로서, 본원에 개시된 임의의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0683] KRAS 돌연변이를 포함하되 이에 한정되지 않는 Ras 돌연변이는 혈액학적 악성종양(예를 들어, 혈액, 골수, 및/또는 림프절에 영향을 미치는 암)에서도 확인되었다. 따라서, 특정 양태는 개시된 화합물(예를 들어, 약학적 조성물 형태)을 혈액학적 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다. 이러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프모구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구 백혈병(AMoL), 및/또는 기타 백혈병과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 화합물은 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종의 모든 아형과 같은 림프종의 치료에 유용하다.

[0684] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 것은 KRAS 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 평가하거나, KRAS 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 추정 KRAS 돌연변이 단백질의 특성을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 KRAS 단백질의 서열은 당업계에 알려져 있다.

[0685] KRAS 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 중합효소 연쇄 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 중합효소 연쇄 반응-단일 가닥 입체형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 시퀀싱, 돌연변이 대립유전자-특이적 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 라이게이션 분석, 혼성화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전자형 분석, 고분해능 용융 분석, 및 마이크로어레이 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의한 것을 포함하여 KRAS 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서는, KRAS 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 사용된다. 돌연변이가 존재하면, 프로브가 결합하고 형광이 검출된다. 일부 양태에서, KRAS 돌연변이는 예를 들어 KRAS 유전자의 특정 영역(예를 들어, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접 시퀀싱 방법을 사용하여 식별된다. 이 기술은 시퀀싱 영역의 모든 가능한 돌연변이를 식별할 것이다.

[0686] KRAS 단백질의 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 돌연변이 단백질에 특이적인 결합제(예를 들어, 항체), 단백질 전기영동 및 웨스턴 블롯팅, 및 직접 펩티드 시퀀싱을 사용한 KRAS 돌연변이 검출을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0687] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 샘플은 종양 또는 암이 있는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 암 또는 종양이 있는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 신선 종양/암 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 세포 용해물로 처리된다. 일부 양태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 처리된다. 본 발명은 또한, 포유류에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 유도체의 치료 유효량을 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 아동 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들어 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형종, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지암, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형종, 배아성 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종,

자궁경부암, 아동기 암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 간외관 상피내암(DCIS), 배아성 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발상세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순 구강암, 간암, 소엽성 상피내암(LCIS), 폐암, 림프종, 잠재 원발성 정중관 암종이 있는 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비선종양 증후군, 다발성 골수종/형질세포 종양, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 종양, 다발성 골수종, 메르켈세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 구순 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T 세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 영양막 종양, 아동기의 희귀 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암과 같은 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비암성 과다증식성 장애의 치료에 관한 것이다.

[0688] 특정 양태에서, 본 발명은 폐암의 치료 방법으로서, 상기 임의의 화합물(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 폐암은 비소세포 폐암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평세포 폐암종, 또는 대세포 폐암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐암종이다. 개시된 화합물로 치료할 수 있는 다른 폐암은 선종양, 유암종, 및 미분화 암종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법에 따라, 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성체, 수화물, 또는 유도체로 치료될 수 있는 대상체는 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 아동 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들어 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형종, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지암, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형종, 배아성 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 아동기 암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 간외관 상피내암(DCIS), 배아성 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발상세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순 구강암, 간암, 소엽성 상피내암(LCIS), 폐암, 림프종, 잠재 원발성 정중관 암종이 있는 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비선종양 증후군, 다발성 골수종/형질세포 종양, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 종양, 다발성 골수종, 메르켈세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 구순 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T 세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 영양막 종양, 아동기의 희귀 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암이 있는 것으로 진단된 대상체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 대상체는 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비암성 과다증식성 장애가 있는 것으로 진단받은 적이 있는 대상체를 포함한다. 본 발명은 또한, 돌연변이 KRAS 단백질을 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시켜 단백질 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 조절은 단백질 활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명은 돌연변이 KRAS 단백질을 용액 중의 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시켜 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 관심 단백질을 발현하는 세포, 조직, 기관을 접촉시켜 돌연변이 KRAS 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 설치류 및 포유류(예를 들어, 인간)를 포함하는(이에 한정되지 않음) 대상체에게 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하여 대상체에서 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 조절 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 억제 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 본 발명은 세포에서 KRAS 돌연변이의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 세포를 접촉시켜 상기 세포에서

KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 조직에서 돌연변이 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 조직을 접촉시켜 상기 조직에서 돌연변이 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 유기체에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 유기체를 접촉시켜 상기 유기체에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 동물에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 동물을 접촉시켜 상기 동물에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 포유류에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 포유류를 접촉시켜 상기 포유류에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 인간에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 인간을 접촉시켜 상기 인간에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 KRAS 활성에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 다른 경로를 조절하거나 동일 경로의 다른 구성요소를 조절하는 것으로 알려진 제제, 또는 심지어 중복되는 세트의 표적 효소가 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물, 또는 유도체와 조합하여 사용되는 병용 요법을 위한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 이러한 요법은 본 발명의 하나 이상의 화합물과 화학요법제, 치료용 항체, 및 방사선 치료의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0689] 많은 화학요법제가 현재 당업계에 알려져 있으며, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬제, 혈관신생 억제제, 및 항안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 화학요법제는 면역계를 향상, 자극, 또는 상향조절할 수 있는 면역종양학(IO) 제제이다.

[0690] 본원에 기술된 화합물은 치료되는 병태에 따라, 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 전술한 바와 같은 다른 제제와 공동 투여될 것이다. 병용 요법에 사용시, 본원에 기술된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 개별적으로 투여된다. 이러한 병용 투여는 두 제제를 동일한 투약 형태로 동시에 투여하는 것, 개별 투약 형태로 동시에 투여하는 것, 및 개별적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기술된 화합물과 상기 임의의 제제는 동일한 투약 형태로 함께 제형화되어 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물과 상기 임의의 제제는 동시에 투여될 수 있으며, 이때 두 제제는 개별 제형으로 존재한다. 다른 대안예에서, 본 발명의 화합물은 상기 임의의 제제가 투여되기 바로 전에 투여될 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 개별 투여 프로토콜의 일부 양태에서, 본 발명의 화합물과 상기 임의의 제제는 수 분 간격, 또는 수 시간 간격, 또는 수일 간격으로 투여된다.

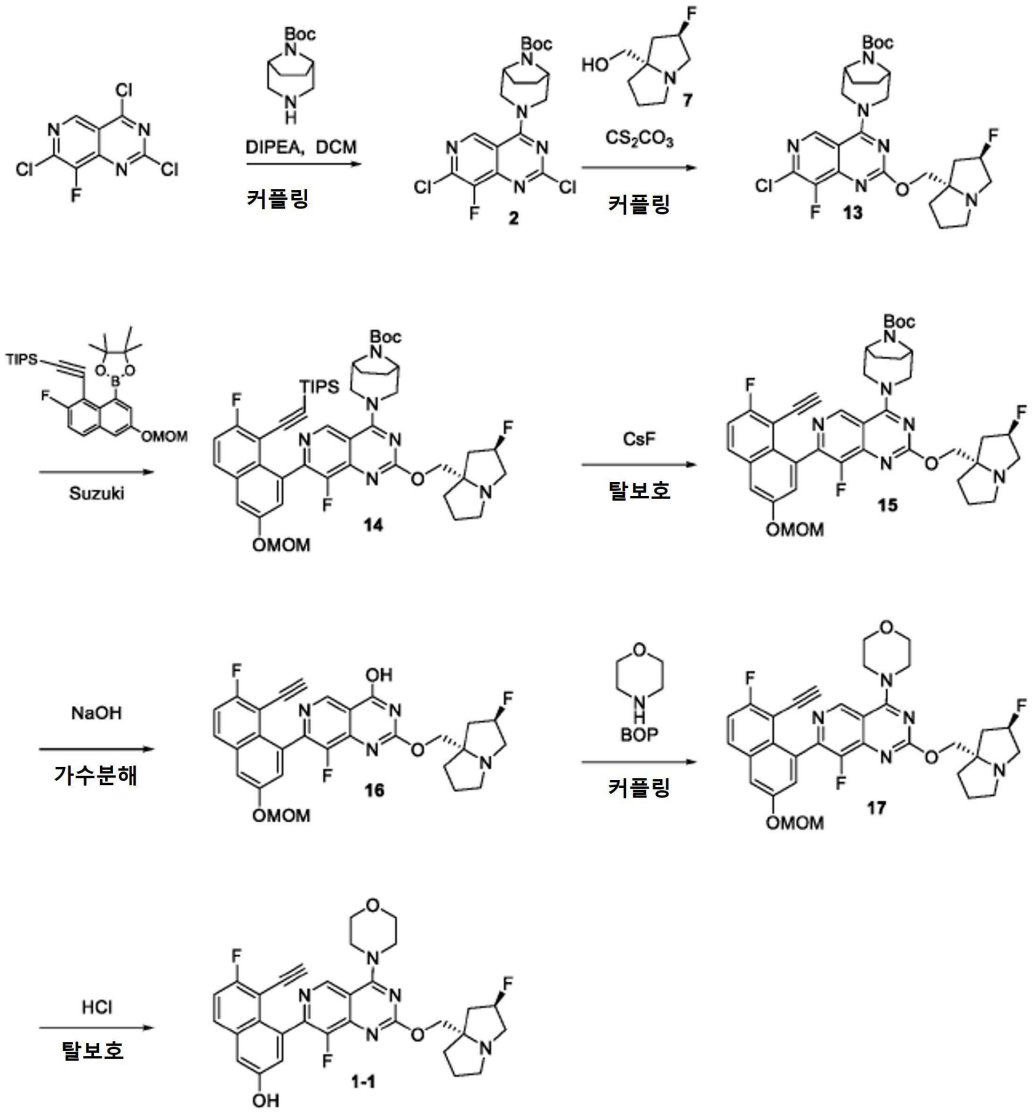
[0691] 화합물은 아래 기술된 것들 및 당해 기술 범위 내의 변형을 포함하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 당업계에 알려져 있다. 다른 시약 및 중간체는 용이하게 입수가능한 재료를 사용하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물의 합성을 설명하는 데 사용된 임의의 변수(예를 들어, 넘버링된 "R" 치환기)는 화합물 제조 방법을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 청구범위 또는 명세서의 다른 섹션에서 사용된 변수와 혼동되어서는 안 된다. 하기 방법은 예시를 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다.

[0692] 합성

[0693] 본원에 사용된 약어는 다음과 같다: 아세트산암모늄에 대해 AA; 아세토니트릴에 대해 ACN 또는 MeCN; tert-부톡시카보닐에 대해 BOC 또는 Boc; (벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)에 대해 BOP; tert-부틸에 대해 t-Bu 또는 tBu; 디에틸아미노황 트리플루오라이드에 대해 DAST; 디클로로메탄에 대해 DCM; 디에탄올아민에 대해 DEA; 디이소프로필에틸아민에 대해 DIEA 또는 DIPEA; 디메틸아세트아미드에 대해 DMA; N,N-디메틸아미노피리딘에 대해 DMAP; 디메틸포름아미드에 대해 DMF; 디메틸설폭사이드에 대해 DMSO; 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센에 대해 dppf; 에틸 아세테이트에 대해 EtOAc; 에탄올에 대해 EtOH; 시간에 대해 h; 이소프로판올에 대해 IPA; 수소화리튬알루미늄에 대해 LAH; 액체 크로마토그래피-질량분석법에 대해 LCMS; 메탄올에 대해 MeOH; 헥사메틸디실라지드; 분에 대해 min; 메톡시메틸에 대해 MOM; 피발로일에 대해 Piv; 친핵성 방향족 치환에 대해 SNAr; 테트라부틸암모늄플루오라이드에 대해 TBAF; 트리에틸아민에 대해 TEA; 트리플루오로아세트산에 대해 TFA; 테트라하이드로푸란에 대해 THF; 및 실온 또는 체류 시간에 대해 RT(상황에 따라 다름).

[0694] *일반 반응식*

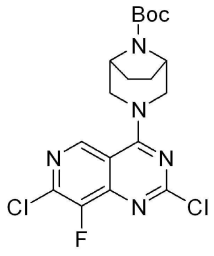
[0695] 본원에 기술된 화합물은 하기에 나타낸 반응식 1~4 및 실시예에 요약된 방법론에 따라 제조될 수 있다.



[0696]

[0697] *반응식 1: 화합물 1-1의 제조*

[0698] *중간체 2의 제조: tert-부틸 3-{2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일} -3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

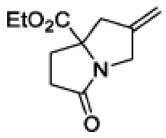


[0699]

[0700] -40℃에서 DCM(200 mL) 중 상용 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(10 g, 39.6 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(20.8 mL, 119 mmol)를 첨가한 후 *tert*-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8.41 g, 39.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g 실리카겔 컬럼, 50~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert*-부틸 3-{2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일}-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(13 g, 30.4 mmol, 수

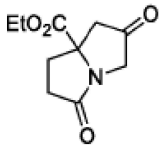
율: 77%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 428.3 $[M+H]^+$.

[0701] *중간체 3의 제조: 에틸 2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트*

[0702] 

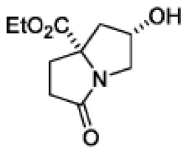
[0703] 아르곤 분위기하에 -40℃에서 THF(150 mL) 중 에틸 5-옥소피롤리딘-2-카복실레이트(30 g, 191 mmol) 및 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔(38.2 g, 305 mmol)의 교반 용액에 LiHMDS(382 mL, 382 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성1 M HCl(50 mL)에 붓고 pH를 0℃에서 7로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 3번 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(석유 에테르/EtOAc = 0~50%)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 에틸 2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(15 g, 71.7 mmol, 수율: 38%)를 황색 오일로서 수득하였다. NMR로 생성물을 확인하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.12 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.73 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.06 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.54 - 2.38 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 12.1Hz, 3 H).

[0704] *중간체 4의 제조: 에틸 2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트*

[0705] 

[0706] DCM(60 mL)-MeOH(12 mL) 중 에틸 2-메틸렌-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(중간체 3, 6 g, 28.7 mmol)의 교반 용액을 -70℃에서 30분 동안 O_3으로 퍼지하였다. 이어서, N_2를 30분 동안 퍼지하고, 디메틸 설파이드(4.5 mL, 57.3 mmol)를 -70℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g 컬럼, EtOAc-석유 에테르 = 0~50%)로 정제하여 표제 화합물 에틸 2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(4.7 g, 22.25 mmol, 수율: 78%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.54 - 2.39 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

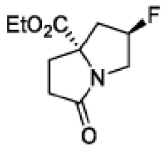
[0707] *중간체 5의 제조: (±)-에틸 (2S,7aS)-2-하이드록시-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트*

[0708] 

[0709] 0℃에서 에탄올(30 mL) 중 에틸 2,5-디옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(중간체 4, 4.7 g, 22.25 mmol)의 교반 용액에 수소화붕소나트륨(0.25 g, 6.68 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl(2 mL)로 퀜칭하고 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 컬럼, 0~7% MeOH-DCM)로 정제하여 (±) 에틸(2*S*,7a*S*)-2-하이드록시-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(2.2 g, 10.32 mmol, 수율: 46%)를 수득하였다. 약 10%의 다른 부분입체이성질체가 존재하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 12.8,

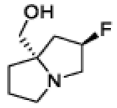
5.9 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.39 (m, 4H), 2.16 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0710] *중간체 6의 제조: 에틸 (2R,7aS)-2-플루오로-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트*

[0711] 

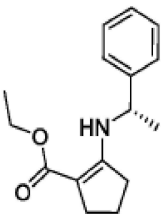
[0712] -70℃에서 DCM(30 mL) 중 (±) 에틸(2*S*,7a*S*)-2-하이드록시-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(중간체 5, 4.5 g, 21.10 mmol)의 교반 용액에 DAST(4.2 mL, 31.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간에 걸쳐 점차적으로 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하고 MeOH(1.5 mL)로 퀜칭하고 물(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다(3회). 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 컬럼, 55% Pet-ether-EtOAc)로 정제하여 (±)-에틸(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(2.1 g, 9.76 mmol, 수율: 46.2%)를 황색 액체로서 수득하였다. 화합물을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)(컬럼: CHIRALPAK™ IC(Daicel, Japan)(250 x 21 mm, 5 μm); CO_2%: 70%, 공용매%: IPA 중 0.2% $NH_3.H_2O$의 30%; 유량: 70 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 40℃. 피크 1: 체류 시간 = 3분; 피크 2: 체류 시간 = 4.3분)로 정제하였다. 피크 2: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.31 (dt, *J* = 54.2, 4.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 3.32 - 3.07 (m, 1H), 2.87 - 2.56 (m, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.05 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0713] *중간체 7의 제조: ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올*

[0714] 

[0715] THF(9 mL) 중 에틸(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-5-옥소테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카복실레이트(중간체 6, 1 g, 4.65 mmol)의 용액을 THF 중 2.4 M LAH(2.90 mL, 6.97 mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 물(1.2 mL), 10% NaOH(3 mL), 및 추가 물(3 mL)로 퀜칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고 규조토 패드(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)를 통해 여과하였다. 패드를 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하고 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(12 g 컬럼, 20~60% MeOH-DCM)로 정제하여 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(550 mg, 3.45 mmol, 수율: 74%)을 무색 액체로서 수득하였다. TLC 시스템: 20% MeOH-DCM(Rf: 0.1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.29 - 5.11 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.73 (m, 4H). (치환성 OH 양성자는 관찰되지 않음).

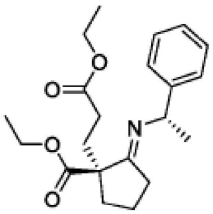
[0716] *중간체 8의 제조: 에틸 (S)-2-((1-페닐에틸)아미노)시클로펜트-1-엔-1-카복실레이트*

[0717] 

[0718] 실온에서 DCM(500 mL) 중 에틸 2-옥소시클로펜탄-1-카복실레이트(140.5 g, 900 mmol) 및 4 Å 분자체의 교반 용액에 (*S*)-1-페닐에탄-1-아민(109 g, 900 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1일 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 규조토 패드(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)를 통해 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln,

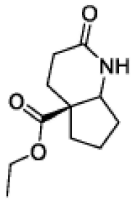
NE)(4~5% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 에틸 (*S*)-2-((1-페닐에틸)아미노)시클로펜트-1-엔-1-카복실레이트(233 g, 898 mmol, 수율: 100%)를 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 259.8 $[M+H]^+$.

[0719] *중간체 9의 제조: 에틸 (S,E)-1-(3-에톡시-3-옥소프로필)-2-(((S)-1-페닐에틸)이미노)시클로펜탄-1-카복실레이트*

[0720] 

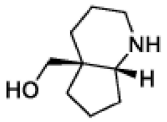
[0721] 0℃에서 2-MeTHF(473 mL, 898 mmol) 중 아연(II) 염화물 및 에틸 아크릴레이트(90 g, 898 mmol)의 혼합물에 THF(233 mL) 중 에틸 (*S*)-2-((1-페닐에틸)아미노)시클로펜트-1-엔-1-카복실레이트(중간체 8, 233 g, 898 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaOH 용액으로 중화시키고 EtOAc(3x500 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하여 에틸 (*S,E*)-1-(3-에톡시-3-옥소프로필)-2-(((*S*)-1-페닐에틸)이미노)시클로펜탄-1-카복실레이트(300 g, 835 mmol, 수율: 93%)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 360.1 $[M+H]^+$.

[0722] *중간체 10의 제조: 에틸 (4aS)-2-옥소옥타하이드로-4aH시클로펜타[b]피리딘-4a-카복실레이트*

[0723] 

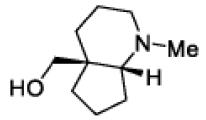
[0724] 에탄올(336 mL) 중 에틸(*S,E*)-1-(3-에톡시-3-옥소프로필)-2-(((*S*)-1-페닐에틸)이미노)-시클로펜탄-1-카복실레이트(중간체 9, 145 g, 403 mmol) 및 탄소 담지 10% 팔라듐(35 g, 10% w/w)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 50 PSI의 수소 하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 규조토 패드(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)를 통해 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(4~5% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 에틸 (*4aS*)-2-옥소옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카복실레이트(36 g, 170 mmol, 수율: 42.2%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 211.6 $[M+H]^+$.

[0725] *중간체 11의 제조: ((4aS,7aR)-옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올*

[0726] 

[0727] THF(415 mL) 중 에틸 (*4aS*)-2-옥소옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카복실레이트(중간체 10, 23.7 g, 112 mmol)의 용액을 THF 중 1 M LAH(258 mL, 258 mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 물(9.8 mL), 10% NaOH(9 mL), 및 추가 물(27 mL)로 퀜칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)로 여과하고 과량의 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 ((*4aS,7aR*)-옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(17.3 g, 111 mmol, 수율: 99%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 156.0 $[M+H]^+$.

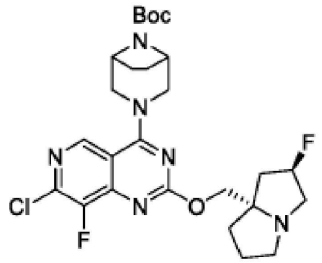
[0728] *중간체 12의 제조: ((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올*



[0729]

[0730] MeOH(335 mL) 중 ((*4aS,7aR*)-옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(중간체 11, 33.8 g, 218 mmol)의 용액을 5℃까지 냉각하고, 포름알데히드(51.0 mL, 653 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가한 후, 트리아세톡시하이드로보레이트 나트륨(50.8 g, 239 mmol)을 여러 번에 걸쳐 첨가하고, 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 농축하고 300 mL의 2-MeTHF로 희석하고, 이어서 포화 수성 K_2CO_3 용액으로 세척하였다. 수성상을 EtOAc(7x)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 화합물을 키랄 SFC[(컬럼: BEH 2-에틸피리딘(5×25 cm, 5 μm); CO_2%: 90%, 공용매%: MeOH 중 0.2% NH_4OH의 10%, 유량: 300 mL/분; 배압:100 bar; 온도: 35℃]로 정제하여 ((*4aS,7aR*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(28 g, 166 mmol, 수율: 76%)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.82 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.83- 1.72 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.48 - 1.33 (m, 3H).

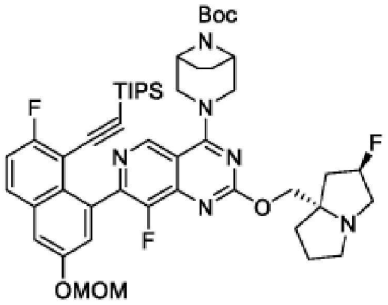
[0731] *중간체 13의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H- 피롤리진-7a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0732]

[0733] DCM(20 mL) 중 [(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메탄올, HCl 염(중간체 7, 5.48 g, 28.0 mmol)의 용액에 약 10 g의 Na_2CO_3를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 감압하에 20℃에서 증발시켜 유리 아민을 수득하고, 이를 1,4-디옥산(100 mL)에 용해시켰다. 이어서, tert-부틸 3-{2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일}-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(중간체 3, 10 g, 23.35 mmol) 및 Cs_2CO_3(22.82 g, 70.0 mmol)를 위 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 밀폐 튜브에서 16시간 동안 85℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)를 통해 여과하고, 과량의 DCM으로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 80~100% EtOAc - 석유 에테르)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(7 g, 12.70 mmol, 수율: 54.4%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 553.5 $(M+H)^+$.

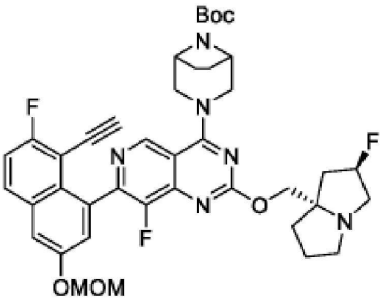
[0734] *중간체 14의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0735]

[0736] 물(33 mL) 및 1,4-디옥산(110 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 13, 5 g, 9.07 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(5.12 g, 9.98 mmol) 및 Cs_2CO_3(8.87 g, 27.2 mmol)를 첨가한 후 $PdCl_2$(dppf)(0.66 g, 0.907 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 5분 동안 퍼지하고, 이어서 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 105℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(80 g 실리카겔 컬럼 사용, 50~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3.5 g, 3.88 mmol, 수율: 43%)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 901.7 $[M+H]^+$.

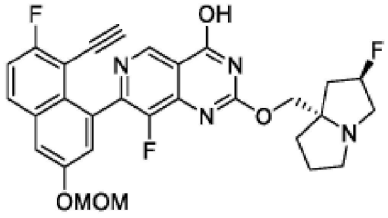
[0737] *중간체 15의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0738]

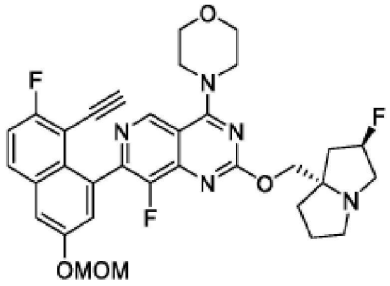
[0739] DMF(50 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 14, 3.7 g, 4.11 mmol)의 교반 용액에 CsF(6.24 g, 41.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(2.9 g, 3.89 mmol, 수율: 95%)를 갈색 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 746.6 $[M+H]^+$.

[0740] *중간체 16의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올*

[0741] 

[0742] EtOH(15 mL) 및 THF(15 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 15, 3 g, 4.03 mmol)의 교반 용액에 NaOH(1 M 수성 soln.) (40.3 mL, 40.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 NH_4Cl 용액, 물, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 화합물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 10~20% MeOH/DCM 사용)로 정제하여 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(850 mg, 1.544 mmol, 수율: 38.3%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 551.4 $[M+H]^+$.

[0743] *중간체 17의 제조: (2R,7aS)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진*

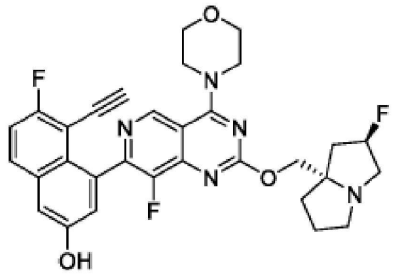
[0744] 

[0745] ACN(10 mL) 중 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-

[0746] 일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(중간체 16, 400 mg, 0.727 mmol)의 교반 용액에 모르폴린(76 mg, 0.872 mmol), 트리에틸아민(0.405 mL, 2.91 mmol), 및 BOP(482 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 석유 에테르 중 60~100% EtOAc의 구배 용출)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 (2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(450 mg, 수율: 89%)을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 620.6 $[M+H]^+$.

[0747] *실시예 1-1*

[0748] *4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*



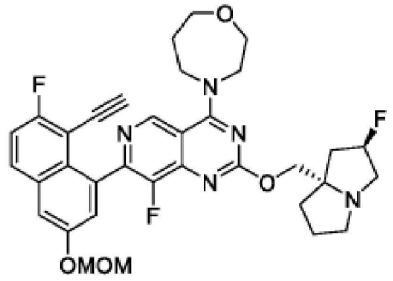
[0749]

[0750] 1-1

[0751] 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 *tert*-부틸 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H- 피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1-카복실레이트(중간체 17, 500 mg, 0.807 mmol)의 교반 용액에 4N HCl(0.49 mL, 1,4-디옥산 중 16.14 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)[HPLC 방법: 분취용 컬럼: EVO(250 x 30 x 5), 이동상 A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄-pH 9.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 = 0(최소)~20%, 8~48%, 13.5~48%, 14~100%, 15~100%, 15.5~20~20%; 온도: 27℃; 유량: 30.0 mL/분; 검출: 220 & 254 nm에서의 UV]로 정제하여 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(50 mg, 0.084 mmol, 수율: 10.4%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 576.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 7H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.15 - 2.99 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 2H).

[0752] *중간체 18의 제조: (2R,7aS)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-*

[0753] *(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2- 일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진.*



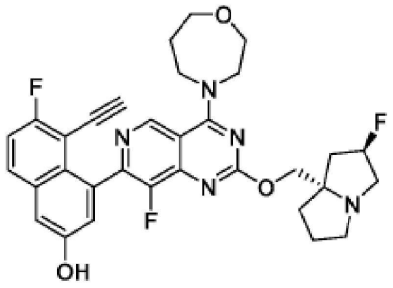
[0754]

[0755] ACN(10 mL) 중 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-

[0756] 일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(300 mg, 0.545 mmol)의 교반 용액에 1,4-옥사제판(66.1 mg, 0.654 mmol), DIPEA(0.29 mL, 1.635 mmol), 및 BOP(362 mg, 0.817 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 석유 에테르 중 60~100% EtOAc의 구배 용출)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 (2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2- 일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(330 mg, 수율: 96%)을 갈색 액체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 634.6 $[M+H]^+$.

[0757] *실시예 1-2*

[0758] *4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진- 7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4- 일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6- 플루오로나프탈렌-2-올*

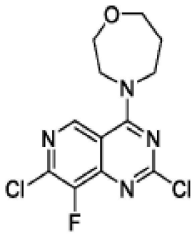


[0759]

[0760] 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 (2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(330 mg, 0.521 mmol)의 교반 용액에 4N HCl(1.3 mL, 1,4-디옥산 중 5.21 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: Waters XBridge BEH C18 XP(50x2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM NH_4OAc 함유 5:95 아세토니트릴:물; 이동상 B: 10 mM NH_4OAc 함유 95:5 아세토니트릴:물; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0~100% B; 유량: 1.1 mL/분. 주입 2 조건: 컬럼: Waters XBridge BEH C18 XP(50x2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA 함유 5:95 아세토니트릴:물; 이동상 B: 0.1% TFA 함유 95:5 아세토니트릴:물; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0~100% B; 유량: 1.1 mL/분]로 정제하여 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진- 7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6- 플루오로나프탈렌-2-올(28 mg, 0.047 mmol, 수율: 9.12%)을 수득하였다; MS(ESI) m/z: 590.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.55 - 5.16 (m, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 6H), 4.00 - 3.89 (m, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 1.90 - 1.71 (m, 3H).

[0761] *중간체 19의 제조: 4-{2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-*

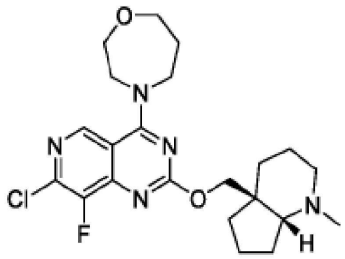
[0762] *일}-1,4-옥사제판*



[0763]

[0764] -40℃에서 DCM(10 mL) 중 상용 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1 g, 3.96 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(1.38 mL, 7.92 mmol)를 첨가한 후 1,4-옥사제판(0.401 g, 3.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼, 50~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert*-부틸 3-{2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일}-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.85 g, 2.68 mmol, 수율: 68%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 317.2 $[M+H]^+$.

[0765] *중간체 20의 제조: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판.*

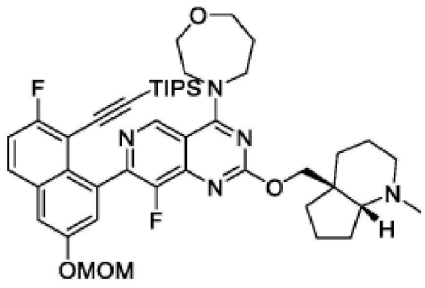


[0766]

[0767] 0℃에서 건조 THF(9 mL) 중 ((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(0.48 g, 2.84 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨(0.189 g, 4.73 mmol, 60% w/w)을 첨가하고 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서 THF(2 mL) 중 4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판(0.75 g, 2.365 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수로 냉각하고 EtOAc(2X)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 잔류물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼, 용출액으로서 석유 에테르 중 70%~80% EtOAc)로 정제하여 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판(550 mg, 1.222 mmol, 수율: 52%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 450.4 $[M+H]^+$.

[0768] *중간체 21의 제조: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-*

[0769] *시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판.*

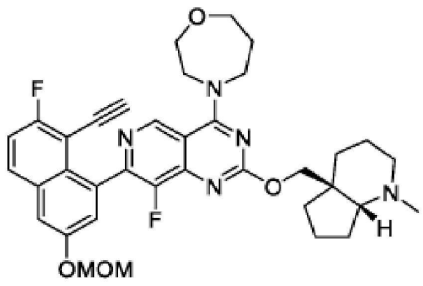


[0770]

[0771] 1,4-디옥산(26 mL), H_2O(7.5 mL) 중 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판(500 mg, 1.111 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(627 mg, 1.222 mmol) 및 Cs_2CO_3(1086 mg, 3.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼지하고, $PdCl_2$(dppf)(81 mg, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 아르곤으로 3분 동안 퍼지하고, 이어서 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼 사용, 50~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판(500 mg, 0.625 mmol, 수율: 56%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 800.4 $[M+H]^+$.

[0772] *중간체 22의 제조: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-*

[0773] *시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판.*



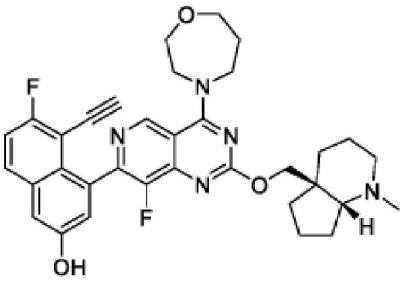
[0774]

[0775] 22

[0776] DMF(5 mL) 중 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판(0.5 g, 0.625 mmol)의 교반 용액에 CsF(0.95 g, 41.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 644.3 $[M+H]^+$.

[0777] *실시예 1-3*

[0778] *4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4- (1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*



[0779]

[0780] 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판(450 mg, 0.562 mmol)의 교반 용액에 HCl(디옥산 중 4 M)(0.703 mL, 2.81 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: YMC ExRS(20x 250) 5u, 이동상 A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄-pH 9.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 = 0(최소)~50%, 2~50%, 15~70%, 16~70%, 17~100%; 온도: 27℃; 유량: 19 mL/분; 검출: 220 & 254 nm에서의 UV]로 정제하여 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(78 mg, 0.127 mmol, 수율: 23%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 600.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 5H), 4.03 - 3.91 (m, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 3H), 1.92 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 6H), 1.47 - 1.33 (m, 1H).

[0781] 표 1의 예는 적절한 출발 물질로부터 실시예 1-1에 대해 기술된 절차에 따라 제조되었다.

[0782] 실시예 1-22/1-23, 1-25/1-26, 1-42/1-43, 1-44/1-45, 1-60/1-61, 1-62/1-63, 1-69/1-70, 1-71/1-72, 1-73/1-

74, 1-112/1-113, 1-119/1-140, 120/121, 1-124, 1-125, 1-126/1-146, 1-128, 1-130/1-131, 1-132/1-133, 1-135/1-143, 1-136, 1-139, 1-144는 부분입체이성질체 혼합물로서 합성되었다. 최종 화합물을 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 부분입체이성질체 혼합물을 수득하고, 이를 언급된 바와 같은 키랄 HPLC 또는 SFC로 추가로 정제하여 단일 부분입체이성질체를 수득하였다. 실시예 2-40/2-41의 경우, 상용 3-시아노피페리딘을 키랄 SFC 분리에 적용하였고, 실시예 1-114, 1-116, 1-117, 1-118, 1-138, 1-140, 및 1-142의 경우 라세미 단편을 합성한 후 반응 순서의 시작 부분에서 키랄 SFC 분리에 적용하여 단일 부분입체이성질체를 수득하였다. 표에서 실시예 번호 뒤에 보이는 윗첨자는 다음과 같은 키랄 분리 조건 중 어떤 것을 사용했는지를 나타낸다:

[0783] A) CHIRALCEL™ OJ-H(Daicel, Japan)(250 x 21)mm, 5 μm; CO_2%: 70%; 공용매%: IPA 중 0.2% DEA의 30%; 총 유량: 80.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 240 nm

[0784] B) CHIRALPAK™ IC(Daicel, Japan)(250 x 21)mm, 5 μm; CO_2% : 75%; 공용매%: 메탄올 중 0.2% IPA의 25%; 총 유량: 90.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃UV: 220 nm

[0785] C) CHIRALPAK™ IE(Daicel, Japan)(250 x 30)mm, 5 μm; CO_2% : 50%; 공용매%: 메탄올 중 0.2% IPA의 50%; 총 유량: 120.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 254 nm

[0786] D) CHIRALPAK™ IE(Daicel, Japan)(250 x 30)mm, 5 μm; CO_2%: 70%; 공용매%: 메탄올 중 0.2% IPA의 30%; 총 유량: 150.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 220 nm

[0787] E) CHIRALPAK™ IE(Daicel, Japan)(250 x 30)mm, 5 μm; 이동상 A:; 이동상 B: 메탄올 중 10 mM 아세트산암모늄:0.07% 아세트산; 유량: 30.0 ml/분; 구배:T/%B:0/100; 32/100

[0788] F) WHELK-O™ 1(R,R)(Regis Technologies, Morton Grove, IL)(250 X 21)mm, 5 μm; CO_2%: 70%; 공용매%: ACN/IPA 중 0.2% DEA의 30%; 총 유량: 90.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 220 nm

[0789] G) LUX™ Cellulose-2(Phenomenex, Torrance, CA)(250 X 21.5)mm, 5 μm; CO_2%: 60%; 공용매%: ACN:MEOH(50:50) 중 5 mM 아세트산암모늄의 40%:총 유량: 80.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 220 nm

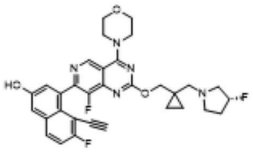
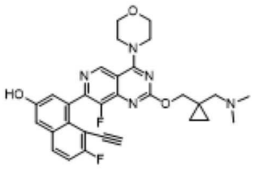
[0790] H) LUX™ Cellulose-1(Phenomenex, Torrance, CA)(250 X 21.5)mm, 5 μm; CO_2%: 50%; 공용매%: 5 mM 아세트산암모늄 MEOH의 50%; 총 유량: 80.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 220 nm

[0791] I) LUX™ Cellulose-4(Phenomenex, Torrance, CA)(250 X 21.5)mm, 5 μm; CO_2%: 50%; 공용매%: 5 mM 암모늄 MEOH의 50%; 총 유량: 70.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 220 nm

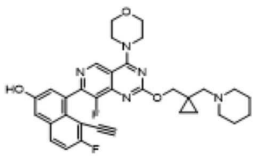
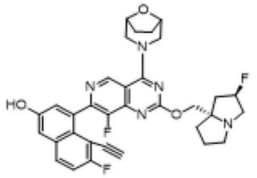
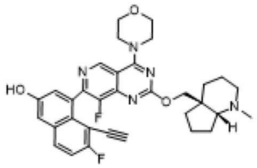
[0792] J) CHIRALPAK™ IG(Daicel, Japan)(250 x 21)mm, 5 μm; CO_2%: 75%; 공용매%: 메탄올 중 0.2% 암모니아의 25%; 총 유량: 90.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 220 nm

[0793] K) CHIRALCEL™ OD-H(Daicel, Japan)(250 x 21)mm, 5 μm; CO_2%: 80%; 공용매%: 메탄올 중 0.2% 암모니아의 20%; 총 유량: 80.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 35℃; UV: 240 nm

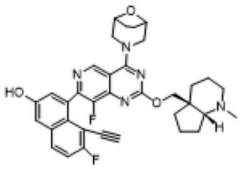
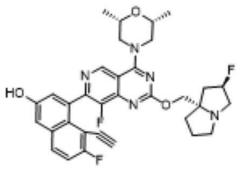
표 1

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
1-4		5-에티닐-6-플루오로-4-{8-플루오로-2-[(1-{[(3*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸}시클로프로필)메톡시]-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}나프탈렌-2-올	590.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.23 - 10.13 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 5H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.48 - 0.42 (m, 2H)
1-5		4-[2-({1-[(디메틸아미노)메틸]시클로프로필}메톡시)-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	546.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 9.11 - 9.06 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 3.83 - 3.81 (m, 3H), 2.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H)

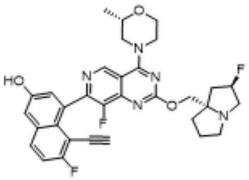
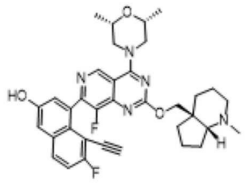
[0794]

1-6		5-에티닐-6-플루오로-4-[8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-2-({1-[(피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올	586.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.09 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.9, 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 5H), 3.18 (s, 2H) 2.11 (s, 2H), 1.67 - 1.36 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 1H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.59 - 0.39 (m, 2H).
1-7		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	602.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.46 - 5.21 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 3H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 7H), 1.24 (s, 1H)
1-8		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-	586.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz,

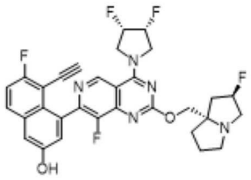
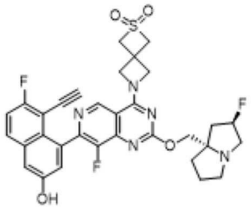
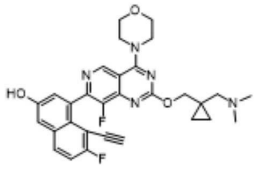
[0795]

		일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		1H), 7.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 6H), 3.85 - 3.79 (m, 4H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 4H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 3H).
1-9		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	612.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 4.27 (br dd, *J* = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 5H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.75 - 1.36 (m, 10H), 1.27 - 1.22 (m, 1H)
1-10		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.44 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.04

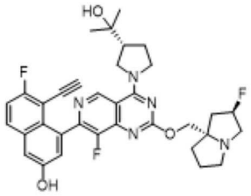
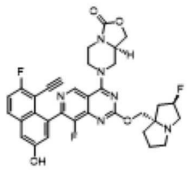
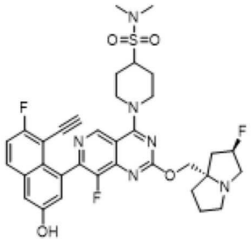
[0796]

		플루오로나프탈렌-2-올		(dd, *J* = 7.4, 10.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 5H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.20 (dd, *J* =3.3, 6.0 Hz, 5H).
1-11		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	590.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.11 - 9.09 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* =9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* =9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =2.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 3H).
1-12		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* ppm= 10.19 (br d, *J* =1.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* =9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* =8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 3H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.99 (d, *J* =3.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.81 -

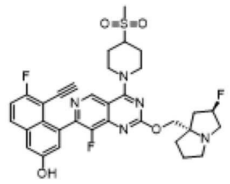
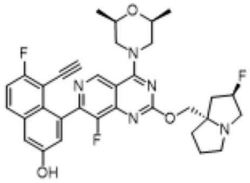
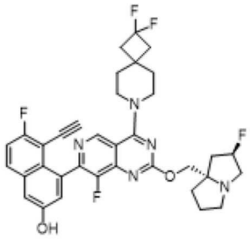
[0797]

		플루오로나프탈렌-2-올		2.70 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 6H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 7H).
1-13		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3*R*,4*S*)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	596.2	
1-14		6-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2¿6-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온	636.2	
1-15		4-[2-({1-[(디메틸아미노)메틸]시클로프로필}메톡시)-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-	546.3	

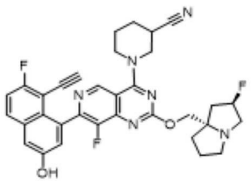
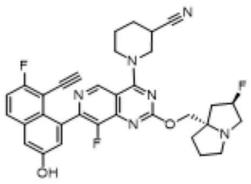
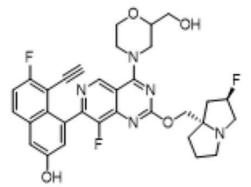
[0798]

		일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-16		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.1	
1-17		(8a*R*)-7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온	631.2	
1-18		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-	681.3	

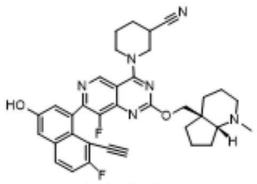
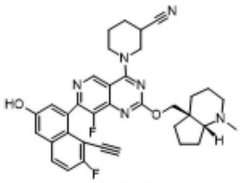
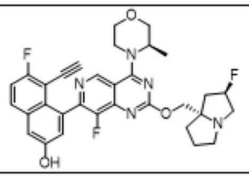
[0799]

		플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-*N*,*N*-디메틸피페리딘-4-설폰아미드		
1-19		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메탄설포닐피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	652.2	
1-20		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	604.3	
1-21		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	650.3	

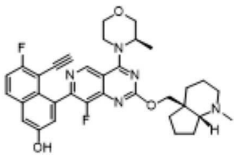
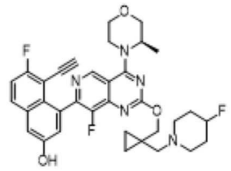
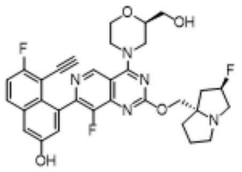
[0800]

		플루오로나프탈렌-2-올		
1-22		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴	599.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (dd, *J*=4.2, 2.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.24 (m, 1H), 4.41 - 3.91 (m, 6H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.26 - 3.07 (m, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.28 - 1.75 (m, 10H)
1-23		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴	599.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.21 - 10.15 (m, 1H), 9.13 - 9.06 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=6.6, 2.5 Hz, 1H), 5.54 - 5.26 (m, 1H), 4.45 - 3.93 (m, 6H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.24 (br s, 4H), 2.28 - 1.77 (m, 10H)
1-24		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	606.5	

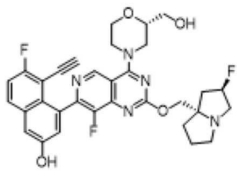
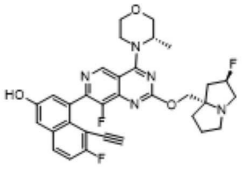
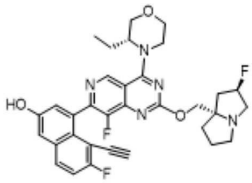
[0801]

		플루오로나프탈렌-2-올		
1-25[A]	 이성질체 1	1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴	609.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.20 (br d, *J*=1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=4.3, 2.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (br d, *J*=4.3 Hz, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 1H)
1-26[A]	 이성질체 2	1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-카보니트릴	609.3	
1-27		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-	590.3	

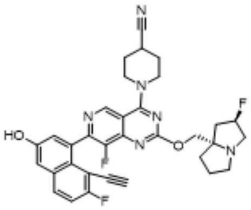
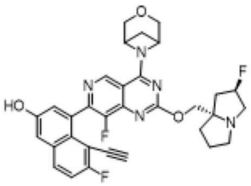
[0802]

		플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-28		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	600.3	
1-29		5-에티닐-6-플루오로-4-[8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]나프탈렌-2-올	618.3	
1-30		4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2R)-2-	606.3	

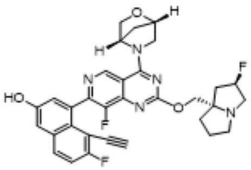
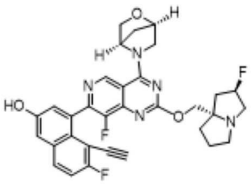
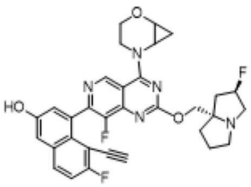
[0803]

		(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-31		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	606.3	
1-32		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*S*)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	590.3	
1-33		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3*R*)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로피리도[4	604.3	

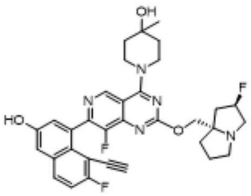
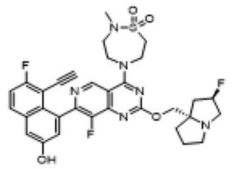
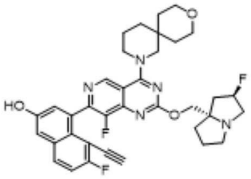
[0804]

		,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-34		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-카보니트릴	599.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.20 (br d, *J*=1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=4.3, 2.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (br d, *J*=4.3 Hz, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 1H)
1-35		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	588.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 5.50 - 5.24 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 4.39 - 4.06 (m, 4H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.18 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 4H)

[0805]

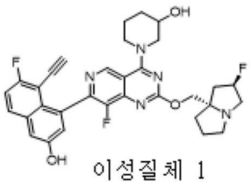
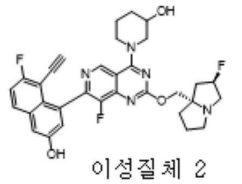
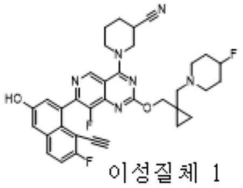
1-36		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1*S*,4*S*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	588.2	
1-37		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	588.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.14 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.98 (br dd, *J*=9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.52 - 5.22 (m, 2H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.32 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.83 (m, 4H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 4H), 2.21 - 1.71 (m, 6H)
1-38		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	588.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.73 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (td, *J*=9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.49 - 5.26 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 3H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.95 -

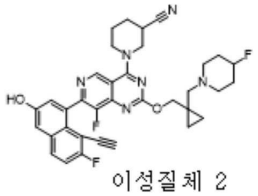
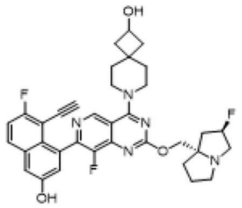
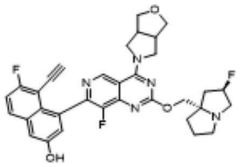
[0806]

		플루오로나프탈렌-2-올		3.87 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.34 - 1.06 (m, 3H)
1-39		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올	604.3	
1-40		5-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-1¿6,2,5-티아디아제판-1,1-디온	653.2	
1-41		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{9-옥사-2-아자스피로[5.5]	644.3	

[0807]

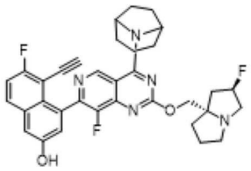
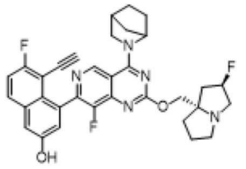
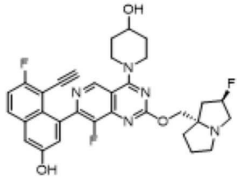
[0808]

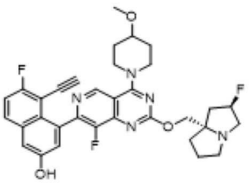
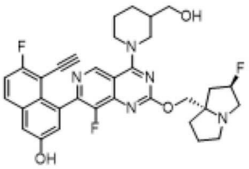
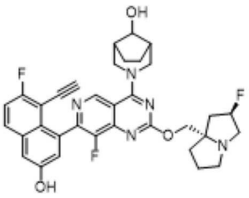
		운데칸-2-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-42[B]	 이성질체 1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올	590.2	
1-43[B]	 이성질체 2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올	590.3	
1-44[C]	 이성질체 1	1-[7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-	627.3	

		일]피페리딘-3-카보니트릴		
1-45[c]	 이성질체 2	1-[7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]피페리딘-3-카보니트릴	627.3	
1-46		7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-올	630.3	
1-47		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	602.3	

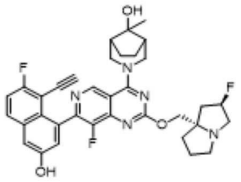
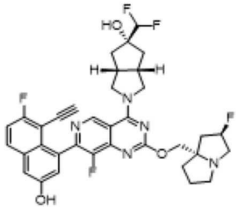
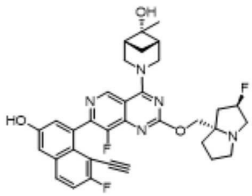
[0809]

[0810]

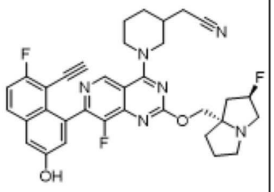
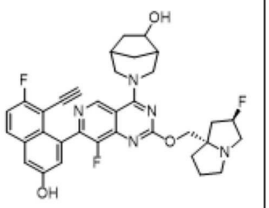
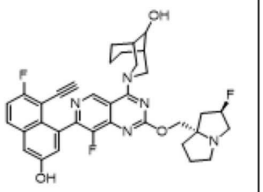
		플루오로나프탈렌-2-올		
1-48		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	600.3	
1-49		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	586.2	
1-50		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-올	590.3	

1-51		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	604.3	
1-52		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.01 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 3H), 3.35 - 3.22 (m, 4H), 3.14 - 3.10 (m, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.06 -2.03 (m, 2H), 1.83- 1.77 (m, 5H).
1-53		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-	604.3	

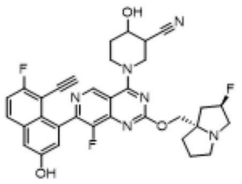
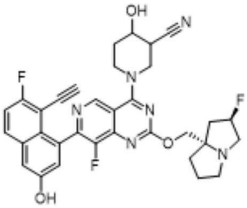
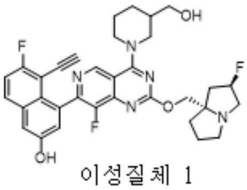
[0811]

		아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올		
1-54		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-8-메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올	630.3	
1-55		(3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올	666.3	
1-56		(1*R*,5*S*,6*R*)-3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈	616.3	

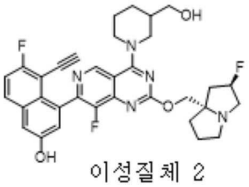
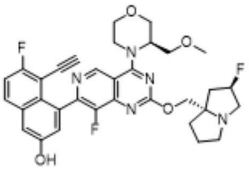
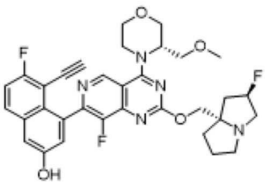
[0812]

		렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-올		
1-57		2-[1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일]아세토니트릴	613.3	
1-58		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올	616.2	
1-59		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-	630.3	

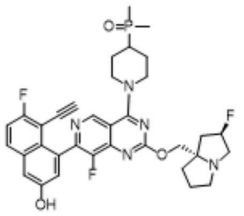
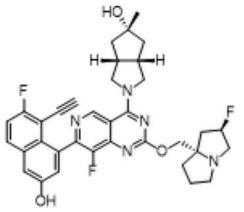
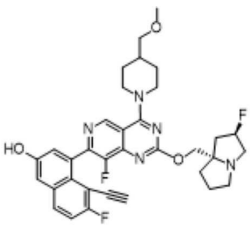
[0813]

		플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.3.1]노난-9-올		
1-60[D]	 이성질체 1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-하이드록시피페리딘-3-카보니트릴	615.2	
1-61[D]	 이성질체 2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-하이드록시피페리딘-3-카보니트릴	615.2	
1-62[E]	 이성질체 1	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-	604.3	

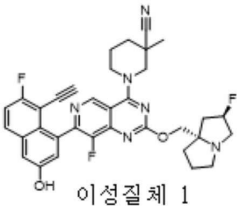
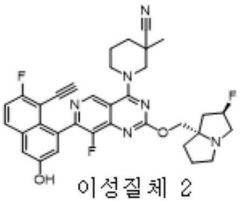
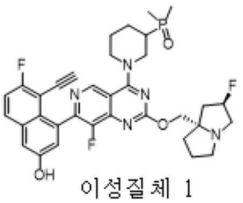
[0814]

		일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-63[B]	 이성질체 2	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	604.2	
1-64		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*R*)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	620.2	
1-65		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*S*)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	620.2	

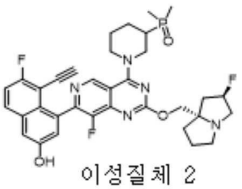
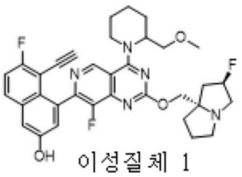
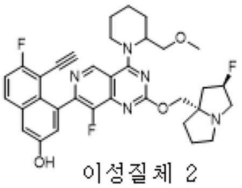
[0815]

		플루오로나프탈렌-2-올		
1-66		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[4-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	650.2	
1-67		(3a*R*,5*S*,6a*S*)-2-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올	630.3	
1-68		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	618.2	

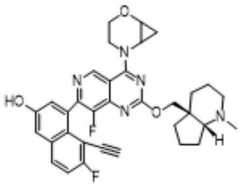
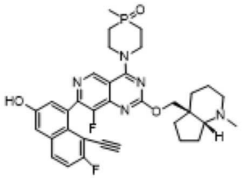
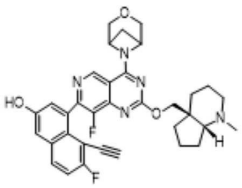
[0816]

		플루오로나프탈렌-2-올		
1-69	 이성질체 1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-카보니트릴	613.2	
1-70	 이성질체 2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-카보니트릴	613.2	
1-71[F]	 이성질체 1	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[3-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	650.3	

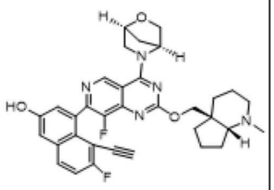
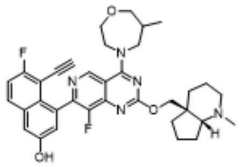
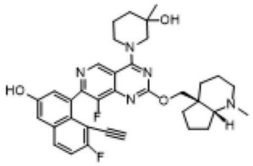
[0817]

1-72[F]	 이성질체 2	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[3-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	650.3	
1-73[G]	 이성질체 1	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.2	
1-74[G]	 이성질체 2	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.2	

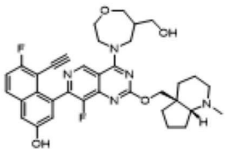
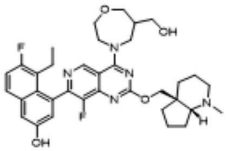
[0818]

1-75		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	598.2	
1-76		1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드	632.2	
1-77		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}피리도[4,3-	598.2	

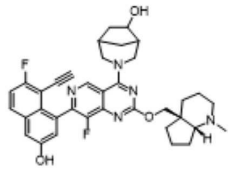
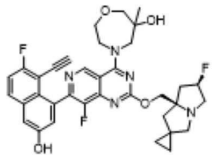
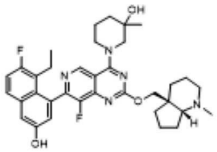
[0819]

		d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-78		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1*H*-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1*S*,4*S*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	598.3	
1-79		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1*H*-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	614.3	
1-80		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1*H*-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-	614.2	

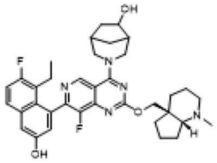
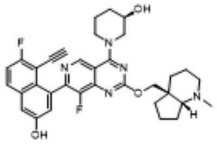
[0820]

		에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올		
1-81		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	630.3	
1-82		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올	634.3	

[0821]

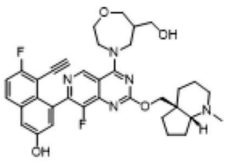
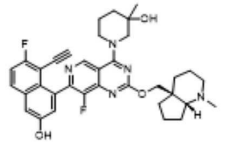
1-83		3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올	626.2	
1-84		4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	646.2	
1-85		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.51 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 2.65 (br

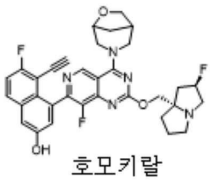
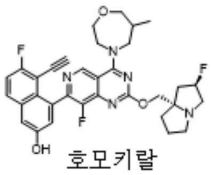
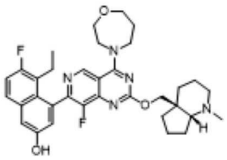
[0822]

		,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올		d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 7H), 1.77 - 1.48 (m, 14H), 1.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 0.74 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H).
1-86		3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올	630.3	
1-87		(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올	600.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.15 - 9.00 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.99 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.80 - 1.52 (m, 12H), 1.48 - 1.41 (m, 1H).

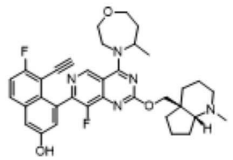
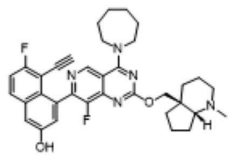
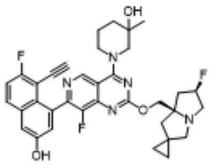
[0823]

[0824]

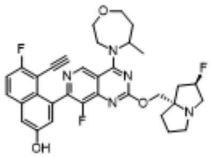
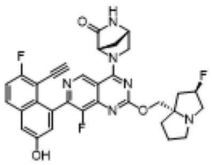
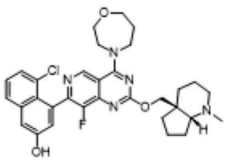
1-88		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	630.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.16 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 13.3, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.13 (m, 2H), 4.08 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.7, 12.1, 7.8 Hz, 1H), 3.46 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.52 (m, 9H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 1H).
1-89		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.37 - 10.05 (m, 1H), 9.35 - 8.89 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.09 (m, 3H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 1H), 2.75 - 2.74 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 5H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.47 (m, 11H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.17 (d, J = 15.8 Hz, 3H).

1-90	 호모키랄	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{6-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	602.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (br dd, *J* = 6.8, 5.4 Hz, 1H), 7.36 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.72 - 4.37 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 4H), 3.07 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.79 (br dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 4H), 1.24 (s, 2H).
1-91	 호모키랄	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	604.3	
1-92		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-	604.3	

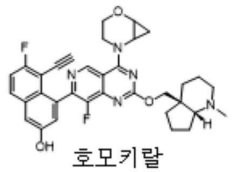
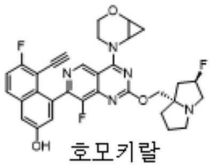
[0825]

		일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올		
1-93		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	614.3	
1-94		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-(아제판-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	598.3	
1-95		1-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈	630.3	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm = 9.20 - 9.07 (m, 1H), 7.88 -7.84 (m, 1H), 7.36 -7.30 (m, 3H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.49 - 3.48 (m, 2H), 4.38 - 3.34 (m, 1H), 3.67 - 3.39 (m, 4H), 3.07 - 3.03

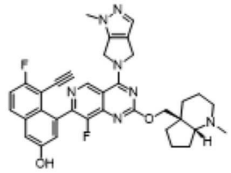
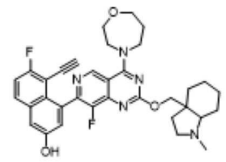
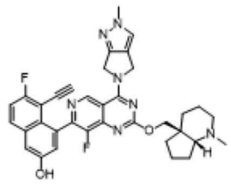
[0826]

		렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올		(m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 0.66 -0.57 (m, 4H).
1-96		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	604.2	
1-97		(1*S*,4*S*)-5-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온	601.2	
1-98		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-	592.2	

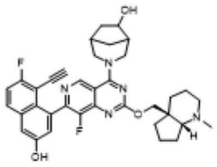
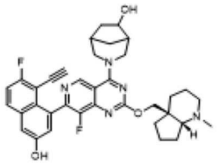
[0827]

		옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올		
1-99	 호모키랄	4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	598.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.25 - 10.07 (m, 1H), 9.83 - 9.59 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.54 - 3.53 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 7H), 1.49 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 3H).
1-100	 호모키랄	4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	588.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.35 - 10.00 (m, 1H), 9.72 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.23 - 3.85 (m, 7H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.10 (br d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.29 - 1.14 (m, 2H).

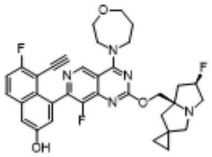
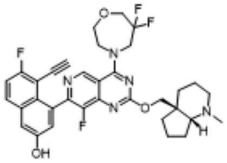
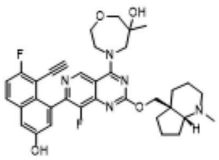
[0828]

1-101		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{1-메틸-1H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	622.3	
1-102		5-에티닐-6-플루오로-4-{8-플루오로-2-[(1-메틸-옥타하이드로-1H-인돌-3a-일)메톡시]-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}나프탈렌-2-올	600.2	
1-103		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-메틸-2H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	622.3	

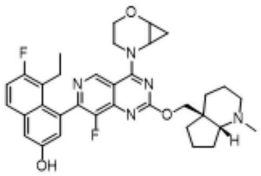
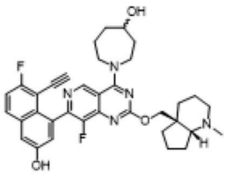
[0829]

		플루오로나프탈렌-2-올		
1-104	 부분입체이성질체 1	3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.39 - 9.04 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 5H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 8H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 1H).
1-105	 부분입체이성질체 2	3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.39 - 9.04 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 5H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 8H), 1.43 -

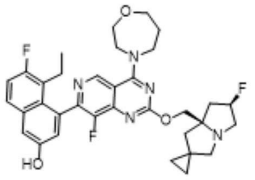
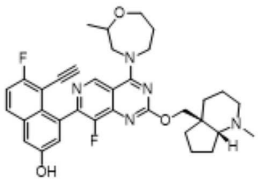
[0830]

				1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 1H).
1-106		4-(2-{[(6'*R*,7'a*R*)-6'-플루오로-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7'a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	616.2	
1-107		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	636.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.98 - 10.31 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.26, 6.00 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.01 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.50 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H), 4.88 - 5.00 (m, 1H), 4.32 - 4.59 (m, 2H), 4.04 - 4.26 (m, 7H), 3.98 (s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 2.54 - 2.71 (m, 3H), 1.78 - 2.01 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.49 - 1.65 (m, 7H), 1.33 - 1.48 (m, 1H).
1-108		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-	630.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.46 - 9.28 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* =

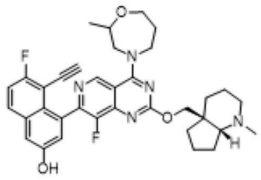
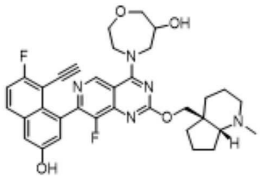
[0831]

		일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올		2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 4.21 - 3.82 (m, 7H), 3.63 - 3.52 (m, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 7H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).
1-109[1]		4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-메틸-6-플루오로나프탈렌-2-올	602.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 9.94 (br s, 1H), 9.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 5H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.72 (br dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 8H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 0.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H).
1-110		1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.21 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 2.3

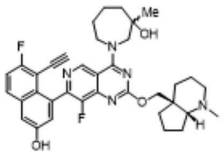
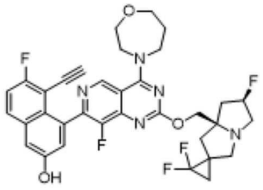
[0832]

		시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아제판-4-올		Hz, 1H), 4.67 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 5H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 6H), 1.96 - 1.69 (m, 5H), 1.67 - 1.38 (m, 10H). (부분입체이성질체 혼합물)
1-111		5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((6'*R*,7a'*R*)-6'-플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	620.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.59 - 5.30 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 6H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 5H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.58 - 0.47 (m, 4H).
1-112[부]	 부분입체이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.19 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 3H), 4.05 - 3.90 (m, 3H),

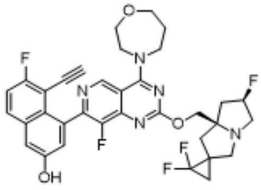
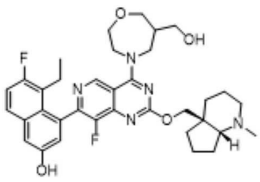
[0833]

		7-일)나프탈렌-2-올		3.54 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 7H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 8H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 5H).
1-113[부]	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m,1H), 4.22 - 4.08 (m, 3H), 4.03 - 3.93 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 3H), 2.29 - 2.09 (m, 4H), 1.76 - 1.49 (m, 12H), 1.27-1.23 (m, 5H).
1-114		4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-올	616.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.5 - 10.1 (brs, 1H), 9.31 - 9.07 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.47 (dd, J = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.80 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 4H), 1.82 - 1.33 (m, 12H).

[0834]

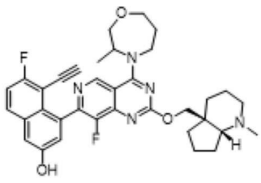
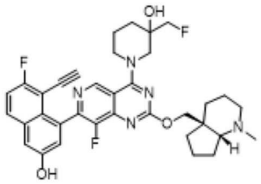
1-115		1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제판-3-올	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 9.47 - 9.17 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.74 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 3.93 (m, 3H), 3.91 - 3.68 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.74 - 1.47 (m, 13H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.28 (s, 3H). (부분입체이성질체 혼합물)
1-116	 부분입체이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 4H), 4.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 1.92 (m, 6H), 1.67 - 1.46 (m, 2H).

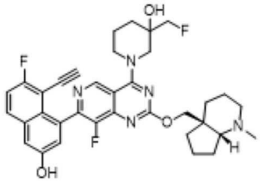
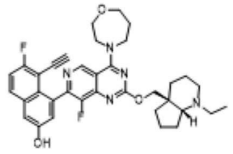
[0835]

1-117	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.39 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.59 - 5.30 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 5H), 4.01 (s, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 5H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H).
1-118		5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	634.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.43 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.65 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 7H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 0.76 - 0.72 (m, 3H).

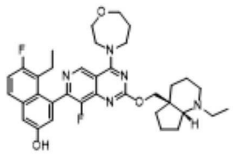
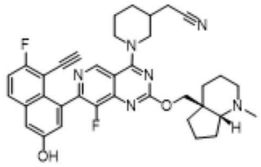
[0836]

[0837]

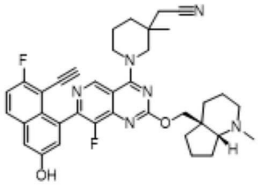
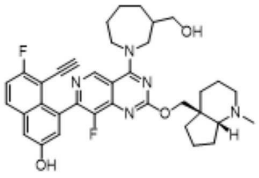
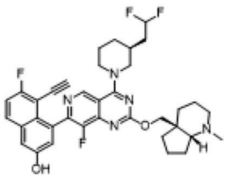
1-119[I]	 부분입체이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 15.4, 10.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 5H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 7H), 1.41 - 1.11 (m, 7H).
1-120[J]	 부분입체이성질체 1	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.27 - 10.09 (m, 1H), 9.23 - 9.04 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.05 (br d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m,

				1H), 1.87 - 1.40 (m, 14H).
1-121[J]	 부분입체이성질체 2	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.34 - 10.04 (m, 1H), 9.23 - 9.04 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 3H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 4.04 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.71 (br t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.50 (m, 14H).
1-122		4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-에틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 6H), 4.01 (dd, *J* = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 2.98 (br s, 1H), 2.41 (br dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.42 (m, 8H),

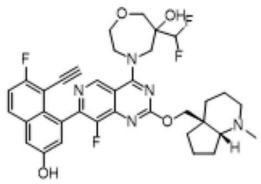
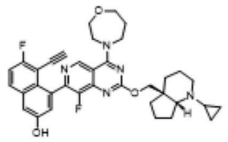
[0838]

				1.41 - 1.28 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 3H).
1-123		5-에틸-4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-에틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.96 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 4H), 3.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.99 (br s, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 4H), 2.22 - 2.05 (m, 3H), 1.86 (br dd, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.42 (m, 8H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 0.98 (dt, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 3H).
1-124[E]		2-(1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세토니트릴	623.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 3H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 3H), 2.44 (br s, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 5H), 2.05 - 1.69 (m, 6H), 1.66 - 1.34 (m, 9H).

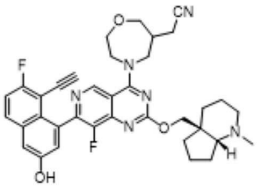
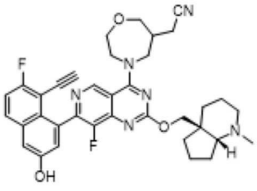
[0839]

1-125[B]		2-(1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-일)아세토니트릴	636.75	
1-126	 부분입체이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)아제판-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.04 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.59 (br dd, J = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.47 (m, 17H).
1-127		4-(4-((*S*)-3-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로	648.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.11 (m, 1H), 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d,

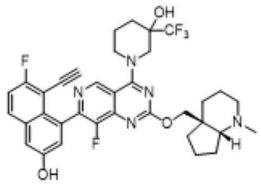
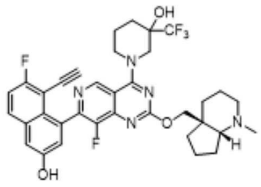
[0840]

		-4aH- 시클로펜타[b]피 리딘-4a- 일)메톡시)피리도 [4,3-d]피리미딘- 7-일)-5-에티닐- 6- 플루오로나프탈렌 -2-올		*J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.23 (tt, *J* = 56.2, 2.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 3H), 4.14 (dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.30 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.69 (m, 9H), 1.68 - 1.32 (m, 10H).
1- 128[I]		6- (디플루오로메틸) -4-(7-(8-에티닐- 7-플루오로-3- 하이드록시나프탈 렌-1-일)-8- 플루오로-2- (((4a*S*,7a*R*)-1- 메틸옥타하이드로 -4aH- 시클로펜타[b]피 리딘-4a- 일)메톡시)피리도 [4,3-d]피리미딘- 4-일)-1,4- 옥사제판-6-올	666.3	
1- 129		4-(2- (((4a*S*,7a*R*)-1- 시클로프로필옥타 하이드로-4aH- 시클로펜타[b]피 리딘-4a- 일)메톡시)-8- 플루오로-4-(1,4- 옥사제판-4- 일)피리도[4,3- d]피리미딘-7- 일)-5-에티닐-6- 플루오로나프탈렌 -2-올	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H),7.18 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 5H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.18 -

[0841]

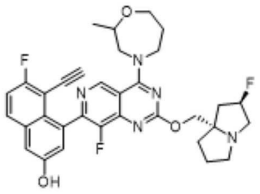
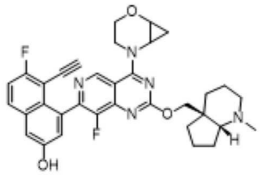
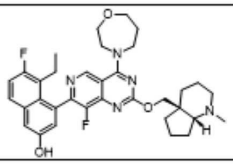
				1.95 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.31 (m, 9H), 0.47 - 0.32 (m, 2H), 0.31 - 0.20 (m, 1H), 0.19 - 0.11 (m, 1H).
1-130[B]	 부분입체이성질체 1	2-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판-6-일)아세토니트릴	639.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.20 (s, 1H), 9.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.03 -3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.15 (br t, J = 7.1 Hz, 2H).
1-131[B]	 부분입체이성질체 2	2-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-	639.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 3H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 3.81 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H),

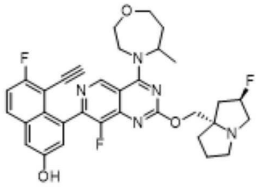
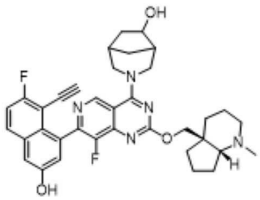
[0842]

		옥사제판-6-일)아세토니트릴		1.66 - 1.48 (m, 6H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.31 - 1.09 (m, 4H).
1-132[B]	 부분입체이성질체 1	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	668.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.25 - 8.92 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.50 -7.40 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.32 (m, 3H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.07 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.36 (m, 12H).
1-133[B]	 부분입체이성질체 2	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	668.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17 (br s, 1H), 9.26 - 8.94 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.50 -7.40 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 3H), 4.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.87 - 1.35 (m, 12H).

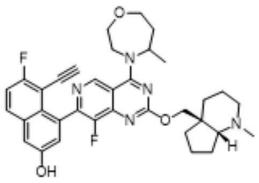
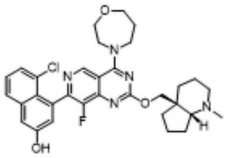
[0843]

[0844]

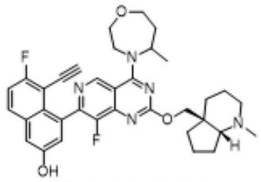
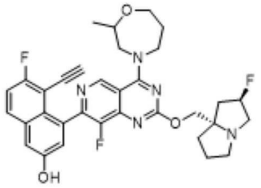
1-135[G]	 부분입체이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 12.6, 2.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.24 - 1.93 (m, 6H), 1.91 - 1.66 (m, 4H), 1.27 - 1.20 (m, 3H).
1-136[A]		4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	598.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.20 - 10.13 (m, 1H), 9.72 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 1.91 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 7H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.04 (m, 2H).
1-137		5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.29

		-4aH- 시클로펜타[b]피 리딘-4a- 일)메톡시)-4- (1,4-옥사제판-4- 일)피리도[4,3- d]피리미딘-7- 일)나프탈렌-2-올		(m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 5H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.04 (m, 7H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.35 (m, 8H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
1- 138		5-에티닐-6- 플루오로-4-(8- 플루오로-2- (((2*R*,7a*S*)-2- 플루오로테트라하 이드로-1H- 피롤리진-7a(5H)- 일)메톡시)-4-(5- 메틸-1,4- 옥사제판-4- 일)피리도[4,3- d]피리미딘-7- 일)나프탈렌-2-올	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.15 (s, 1H), 9.05 - 8.80 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 3H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.55 (m, 3H), 3.47- 3.38 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 1.70 (m, 7H), 1.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H).
1- 139[I]		3-(7-(8-에티닐- 7-플루오로-3- 하이드록시나프탈 렌-1-일)-8- 플루오로-2- (((4a*S*,7a*R*)-1- 메틸옥타하이드로 -4aH- 시클로펜타[b]피 리딘-4a-	626.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.15 (brs, 1H), δ 9.38 - 9.04 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.04 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.62 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.41

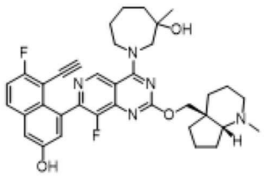
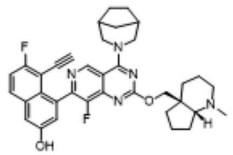
[0845]

		일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-올		(m, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 3H), 3.89 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (br d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.27 - 1.99 (m, 4H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 7H), 1.43 - 1.20 (m, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 3H).
1-140	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.04 - 8.79 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.15 (m, 5H), 2.01 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.50 (m, 8H), 1.46 (br t, *J* = 6.1, 3H).
1-141		5-클로로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-	592.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.5 - 10.01 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 5H), 4.04 -

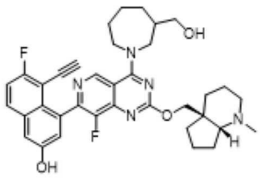
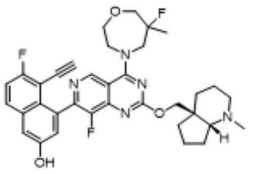
[0846]

		d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올		3.87 (m, 2H), 3.76 (br t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 4H), 2.08 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 7H), 1.43 - 1.39 (m, 1H).
1-142	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(5-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.21 (s, 1H), 9.03 - 8.86 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 -7.08 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.59 (m, 6H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.02 - 1.68 (m, 3H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.35 (m, 4H).
1-143[G]	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2-메틸-1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.6 - 10.01 (br, 1H), 9.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 4.17 - 3.86 (m, 7H), 3.71 - 3.54 (m, 1H), 3.21 -

[0847]

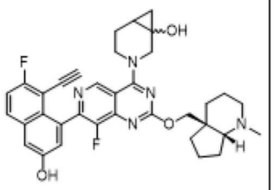
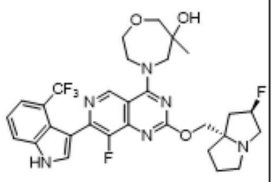
				3.19 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.23 - 1.96 (m, 6H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.28 - 1.09 (m, 3H).
1-144[B]		1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제판-3-올	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.43 - 9.21 (m, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 7H), 1.92 - 1.50 (m, 12H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 3H).
1-145		4-(4-(3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	610.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.43 (brs, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 14.8, 2.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.24 - 2.03 (m, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (brs, 8H), 1.65 -

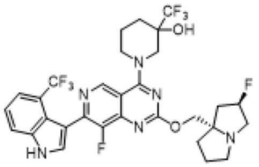
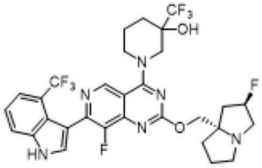
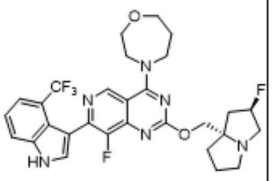
[0848]

				1.47 (m, 6H), 1.46 - 1.27 (m, 2H).
1-146[B]	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)아제판-1-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.6 - 10.01 (br, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.47 (m, 15H), 1.43 - 1.32 (m,1H).
1-147		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-4-(6-플루오로-6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.11 (m, 6H), 4.06 - 3.74 (m, 6H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.24 - 2.23 (m, 1H), 2.23 (br s, 3H), 1.89 - 1.49 (m, 10H), 1.47 - 1.32 (m, 3H).

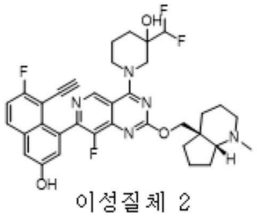
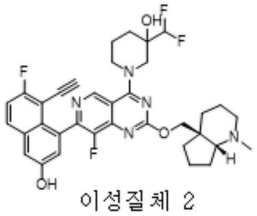
[0849]

[0850]

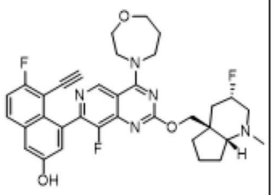
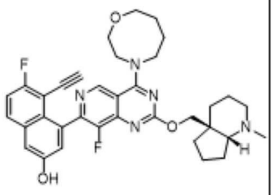
1-148		3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-1-올	612.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.09 - 8.96 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 7H), 1.42 - 1.26 (m, 3H), 0.94 - 0.81 (m, 1H), 0.70 - 0.57 (m, 1H). (부분입체이성질체 혼합물)
1-149		4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	619.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 12.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz,1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.11(m, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 4H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.15 (s, 3H).

1-150[c]	 이성질체 2	1-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	657.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 12.10 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.42 - 5.08 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.39 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 3H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.19 - 1.74 (m, 10H).
1-151[c]	 이성질체 1	1-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	657.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 12.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 1H), 4.49 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.71 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 4H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.20 - 1.73 (m, 10H).
1-152		4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-	589.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 12.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz,

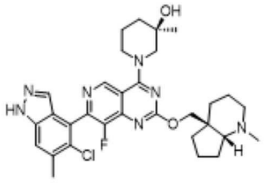
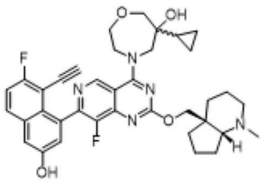
[0851]

		일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-옥사제판		1H), 5.44 - 5.14 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 6H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.92 - 1.72 (m, 3H).
1-153[B]	 이성질체 2	3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올	650.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 9.27 - 8.99 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz,1H), 7.22 (dd, *J* = 19.3, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.31 (brd, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m,1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.67 - 1.50 (m, 9H).
1-154[B]	 이성질체 2	3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-	650.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (br dd, *J* = 3.8, 3.0 Hz, 1H), 9.28 - 8.89 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 19.6, 2.4 Hz, 1H), 6.16 - 5.76 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.57

[0852]

		일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올		- 4.42 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m,1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.48 (m, 9H).
1-155		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (br s, 1H), 9.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.65 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 5H), 4.00 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.89 - 1.47 (m, 8H).
1-156		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사조칸-4-일)피리도[4,3-	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H),

[0853]

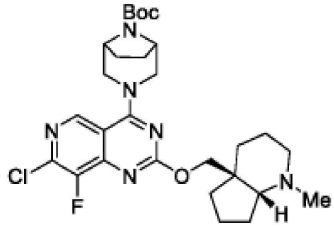
		d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올		4.13 - 3.90 (m, 5H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.09 (br dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 2.68 (br d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 11H), 1.45 - 1.38 (m, 1H).
1-157		(3*R*)-1-(7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	594.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 13.28 (s, 1H), 9.38 - 9.22 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.21 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 12H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).
1-158		6-시클로프로필-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-	656.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.19 (br s, 1H), 9.52 - 9.20 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.65 (m, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.59 (br

[0854]

		4-일)-1,4-옥사제판-6-올		d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.33 (br s, 3H), 1.95 - 1.42 (m, 11H), 0.97 - 0.78 (m, 1H), 0.52 - 0.36 (m, 2H), 0.33 - 0.19 (m, 2H). (부분입체이성질체 혼합물)

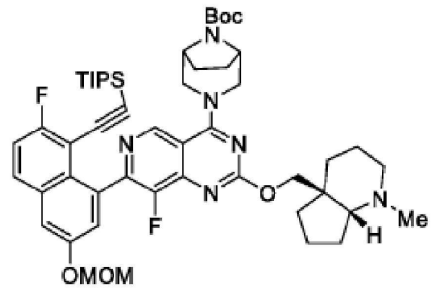
[0855]

[0856] *중간체 116의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

[0857] 

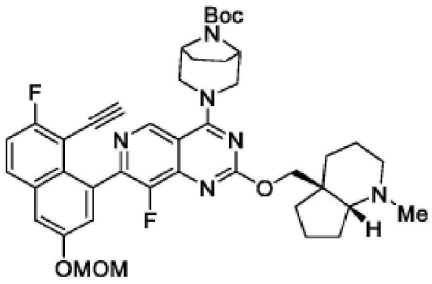
[0858] THF(60 mL) 중 *tert*-부틸 3-{2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일}-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(5.0 g, 11.67 mmol) 및 ((*4aS,7aR*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(2.17 g, 12.84 mmol)의 교반 용액에 헥산(35.0 mL, 35.0 mmol) 중 1 M LiHMDS(리튬 헥사메틸디실라지드)를 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(20mL)으로 퀜칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 80~100% EtOAc - 석유 에테르)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert-부틸 3*-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3 g, 5.35 mmol, 수율: 46%)를 연갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 562.3 $(M+H)^+$.

[0859] *중간체 117의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

[0860] 

[0861] 물(3 mL) 및 1,4-디옥산(9 mL) 중 *tert*-부틸-3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.9 g, 1.60 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(0.91 g, 1.76 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.57 g, 4.81 mmol)를 첨가한 후 $PdCl_2$(dppf)(dppf: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)(0.12 g, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 N_2로 퍼지하고 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 105℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼 사용, 50~100% EtOAc/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert-부틸 3*-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.8 g, 0.88 mmol, 수율: 55%)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 911.5 $[M+H]^+$.

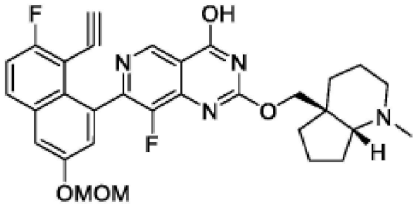
[0862] *중간체 118의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0863]

[0864] DMF(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.9 g, 1.0 mmol)의 교반 용액에 CsF(1.5 g, 9.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.7 g, 0.93 mmol, 수율: 94%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 755.3 $[M+H]^+$.

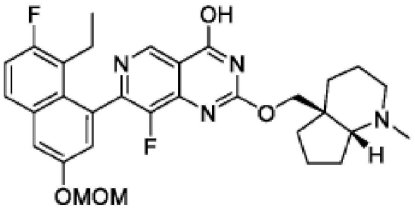
[0865] *중간체 119의 제조: 2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올*



[0866]

[0867] DMF(40 mL) 중 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(3.5 g, 4.88 mmol)의 교반 용액에 CsF(7.42 g, 48.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 디에틸 에테르로 분말화하여, 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(1.8 g, 3.21 mmol, 수율: 65.8%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 561.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, D_2O EXCHANGE) δ ppm = 8.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 3H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 2H), 2.43 (br d, *J* = 10.5 Hz, 3H), 2.01 - 1.43 (m, 10H).

[0868] *중간체 120의 제조: 2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올*

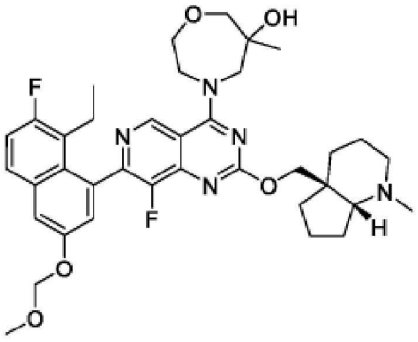


[0869]

[0870] 1:2 MeOH-THF(300 mL) 중 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(10.0 g, 17.84 mmo

l)의 용액에 탄소 담지 팔라듐(50% 습윤; 10.44 g, 9.81 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 수소 블래더 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)를 통해 여과하고, MeOH(500 mL)로 세척하고, 여과액을 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르로 분말화하여 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(8.6 g, 15.23 mmol, 수율: 85%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 565.3 $(M+H)^+$.

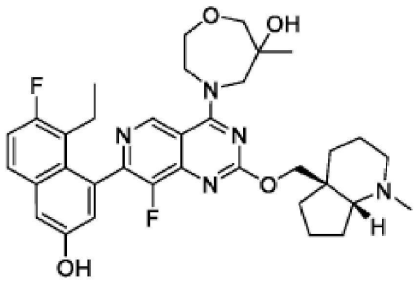
[0871] *중간체 121의 제조: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올*



[0872]

[0873] 실온에서 아세토니트릴(120 mL) 중 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(8.6 g, 15.23 mmol)의 교반 현탁액에 6-메틸-1,4-옥사제판-6-올 하이드로클로라이드[중간체 75; 2.81 g, 16.75 mmol], PyBOP(11.89 g, 22.85 mmol), 및 DIPEA(7.98 mL, 45.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 기기(120 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 석유 에테르 중 60~100% EtOAc)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올(6.2 g, 9.15 mmol, 수율: 60.1%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 678.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.55 (br s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H),) 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 3H), 4.15 - 3.95 (m, 3H), 3.91 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.88 - 1.44 (m, 8H), 1.20 - 1.12 (m, 4H), 0.75 (br t, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0874] *실시예 1-134의 제조: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올*

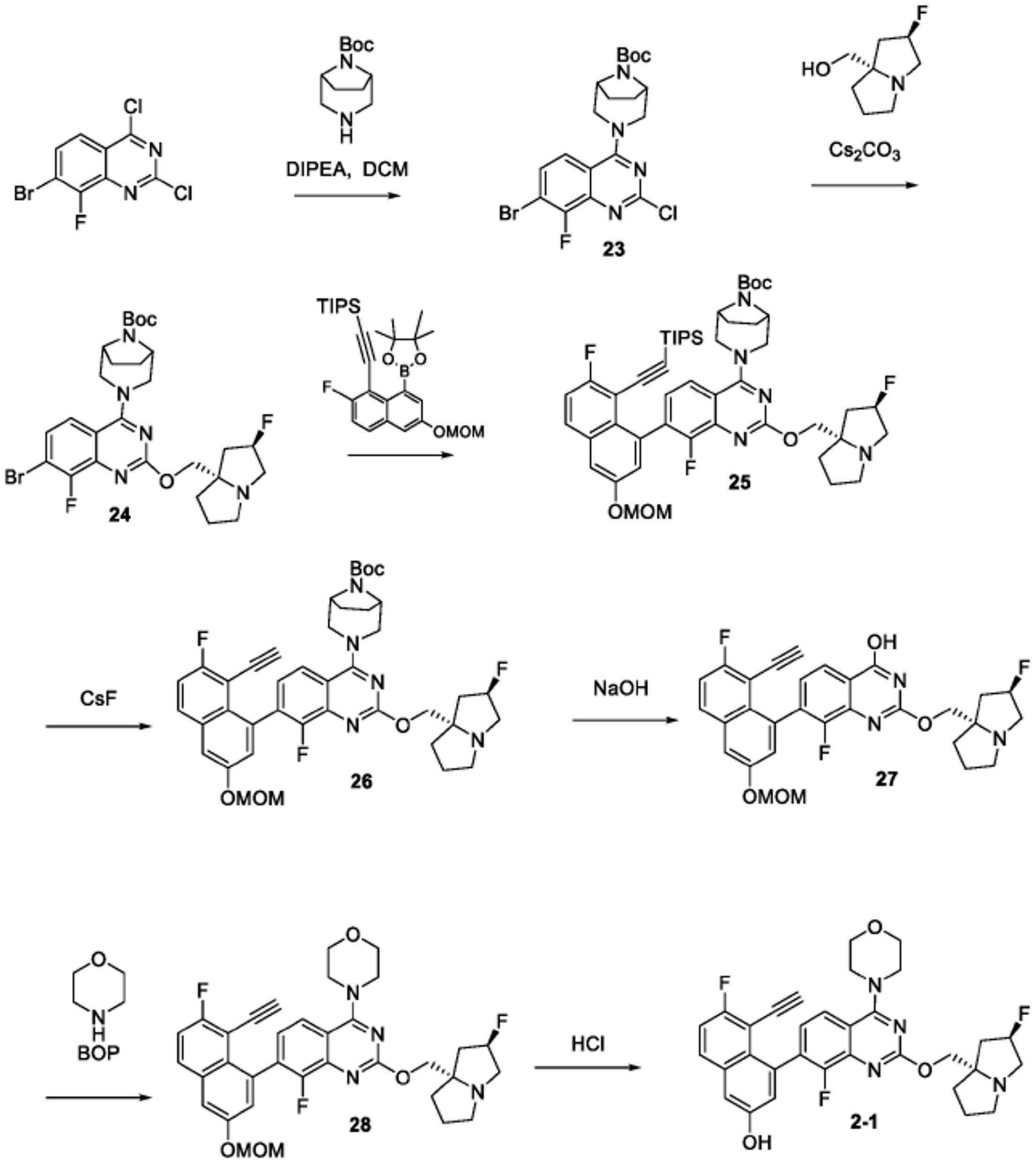


[0875]

[0876] 1-134

[0877] 0℃에서 EtOAc(90 ml) 중 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판

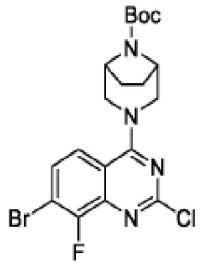
-6-올(4.5 g, 6.64 mmol)의 교반 용액에 EtOAc(100 ml, 100 mmol) 중 1 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 DCM(200 mL)에 용해시키고 TEA로 중화시켰다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, DCM에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 기기(80 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), DCM 중 4~7% MeOH)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올(3.5 g, 5.43 mmol, 수율: 82%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 634.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.96 (br s, 1H), 9.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 3.82 (m, 5H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.45 (br d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 7H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.74 (dt, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 3H).



[0878]

[0879] *반응식 2: 화합물 2-1의 제조*

[0880] *중간체 23의 제조: tert-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

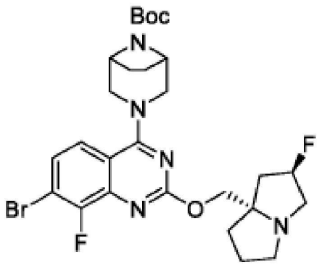


[0881]

[0882] 0℃에서 1,4-디옥산(150 mL) 중 상용 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린(15 g, 50.7 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(26.6 mL, 152 mmol)를 첨가한 후 *tert*-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(12.9 g, 60.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g 실리카겔 컬럼, 50~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17 g, 32.4 mmol, 수율: 64%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 473.3 $[M+2]^+$.

[0883] *중간체 24의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-*

[0884] *피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트.*



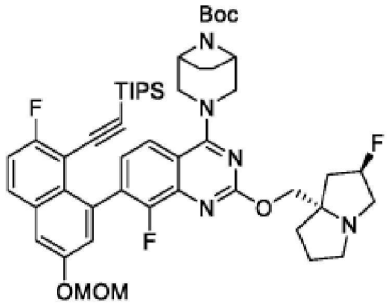
[0885]

[0886] 0℃에서 THF(45 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3.95 g, 24.80 mmol)의 용액에 NaH(0.194 g, 4.85 mmol, 60% w/w)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이에 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(9 g, 19.08 mmol)를 0℃에서 조금씩(4회) 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수로 퀜칭하고 EtOAc(250 mL X 2)로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(240 g 컬럼, 석유에테르 중 80~100% EtOAc)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(6.5 g, 10.93 mmol, 수율: 57%)를 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 594.5 $(M+2)^+$.

[0887] *중간체 25의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-*

[0888] *피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-*

[0889] *일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0890]

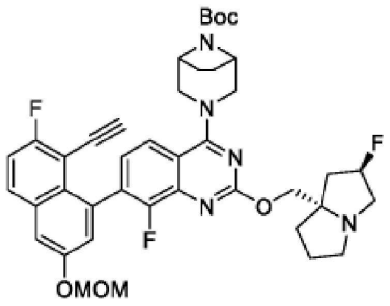
[0891] 1,4-디옥산(100 mL) 중 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 24,

[0892] 8 g, 13.46 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(6.90 g,13.46 mmol) 및 수성 2 M 인산칼륨 삼염기(20.18 mL, 40.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 5분 동안 탈기한 후 [1,1'-비스(디-tert부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.877 g, 1.346 mmol)을 첨가하고 다시 아르곤 하에 3분 동안 탈기하고 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(80 g 실리카겔 컬럼, 50~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(7.5 g, 7.25 mmol, 수율: 54%)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 900.4 $[M+H]^+$.

[0893] *중간체 26의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-*

[0894] *피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-*

[0895] *플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

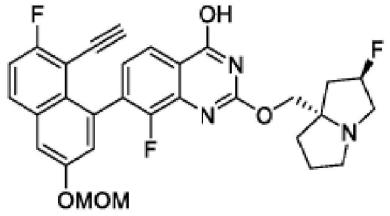


[0896]

[0897] DMF(50 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2- 일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 25, 3.7 g, 4.11 mmol)의 교반 용액에 CsF(6.24 g, 41.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제물 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(2.9 g, 3.89 mmol, 수율: 95%)를 갈색 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 744.3 $[M+H]^+$.

[0898] *중간체 27의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-*

[0899] *일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올*



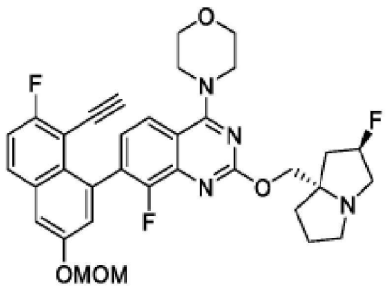
[0900]

[0901] EtOH(15 mL) 및 THF(15 mL) 중 미정제물 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 26, 3 g, 4.03 mmol)의 교반 용액에 NaOH(1 M 수성 soln.) (40.3 mL, 40.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 NH_4Cl 용액, 물, 염수로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 화합물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 10~20% MeOH/DCM 사용)로 정제하여 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올(850 mg, 1.544 mmol, 수율: 38.3%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 550.2 $[M+H]^+$.

[0902] *중간체 28의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-*

[0903] *일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-*

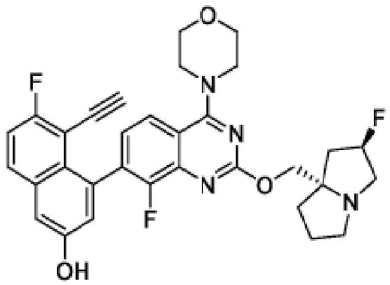
[0904] *(모르폴린-4-일)퀴나졸린*



[0905]

[0906] ACN(1 mL) 중 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올(중간체 27, 20 mg, 0.036 mmol)의 교반 용액에 모르폴린(3.8 mg, 0.044 mmol), 트리에틸아민(0.020 mL, 0.146 mmol), 및 BOP(24.4 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물로, 그 다음 염수로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제물 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린(25 mg, 미정제물)을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 619.3 $[M+H]^+$.

[0907] *실시예 2-1: 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*



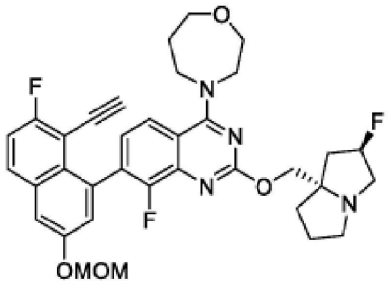
[0908]

[0909] 0℃에서 ACN(2 mL) 중 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린(중간체 28, 200 mg, 0.323 mmol)의 교반 용액에 4 N HCl(1,4-디옥산 중 2 mL, 65.83 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(5 mL)에 용해시키고 TEA(1 mL)를 첨가한 후 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: YMC EXRS(250 x 20 x 5 미크론), 이동상 A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄-pH 9.5; 이동상 B: 아세토니트릴 : 메탄올; 구배 = 20분에 걸쳐 60~100% B; 온도: 27℃; 유량: 19.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV]로 정제하여 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(11.9 mg, 0.020 mmol, 수율: 6.8%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 575.1, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.96 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 9H), 3.16 - 3.00 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).

[0910] *중간체 29의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-*

[0911] *일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-*

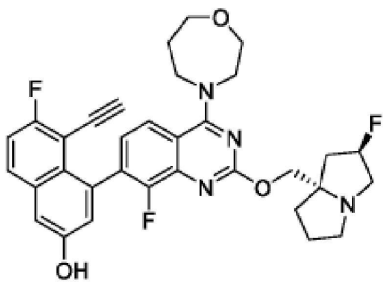
[0912] *옥사제판-4-일)퀴나졸린.*

[0913] 

[0914] ACN(10 mL) 중 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-

[0915] 일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올(중간체 27, 300 mg, 0.546 mmol)의 교반 용액에 1,4-옥사제판(60.7 mg, 0.600 mmol), DIPEA(0.286 mL, 1.635 mmol), 및 BOP(362 mg, 0.817 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 석유 에테르 중 60~100% EtOAc의 구배로 용출)로 정제하여 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린(300 mg, 0.474 mmol, 수율: 87%)을 갈색 액체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 633.3 $[M+H]^+$.

[0916] *실시예 2-2: 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진- 7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2올*

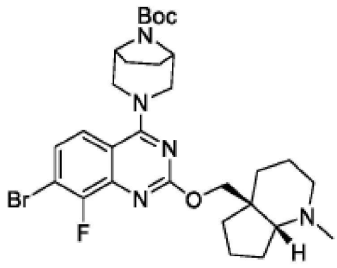
[0917] 

[0918] 2-2

[0919] 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린(중간체 29, 300 mg, 0.474 mmol)의 교반 용액에 HCl(디옥산 중 4 M)(0.15 mL, 4.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가한 후 감압하에 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 컬럼: YMC ExRS(20x 250) 5u; 이동상 A: H_2O 중 10 mM 중탄산 암모늄-pH 9.5, 이동상 B: ACN, 유량:19 mL/분, 구배 T/%B: 0/50, 2/50; 15/70; 16/100]로 정제하여 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2올(59.02 mg, 0.098 mmol, 수율: 21%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 589.40 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 - 10.08 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 8H), 3.77 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.09 (br d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 3H).

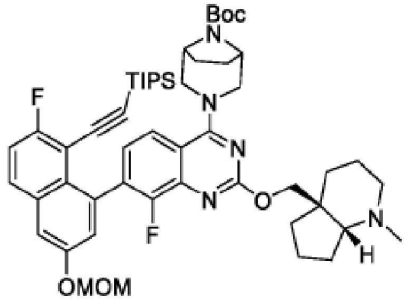
[0920] *중간체 30의 제조:*

[0921] *tert*-부틸 *3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트.*

[0922] 

[0923] THF(25 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 23, 2.5 g, 5.49 mmol) 및 ((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(중간체 12, 1.1 g, 6.59 mmol)의 교반 용액에 헥산(5.49 mL, 5.49 mmol) 중 1 M LiHMDS(리튬 헥사메틸디실라지드)를 0℃에서 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(20mL)으로 퀜칭하고 에틸 아세테이트(3회)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 80~100% EtOAc - 석유 에테르)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(2.5 g, 4.14 mmol, 수율: 75%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 604.2 $(M+H)^+$.

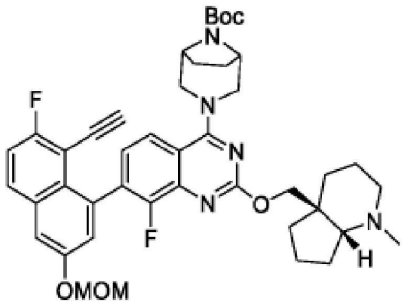
[0924] *중간체 31의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2- 일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0925]

[0926] 1,4-디옥산(50 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 30, 2.5 g, 4.14 mmol)의 탈기된 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(2.119 g, 4.14 mmol) 및 수성 2 M 인산칼륨 삼염기(6.20 mL, 12.41 mmol)를 첨가한 후 [1,1'-비스(디-tert부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.135 g, 0.207 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 N_2로 퍼지하고 50℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(80 g 실리카겔 컬럼 사용, 50~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3.0 g, 3.30 mmol, 수율: 80%)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 911.2 $[M+H]^+$.

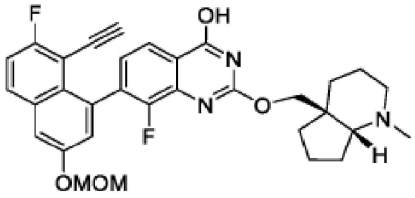
[0927] *중간체 32의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0928]

[0929] DMF(30 mL) 중 tert-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 31, 3.0 g, 3.30 mmol)의 교반 용액에 세슘플루오라이드(5.01 g, 33.0 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 tert-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (2.2 g, 2.92 mmol, 수율: 89%)를 갈색 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 754.3 $[M+H]^+$.

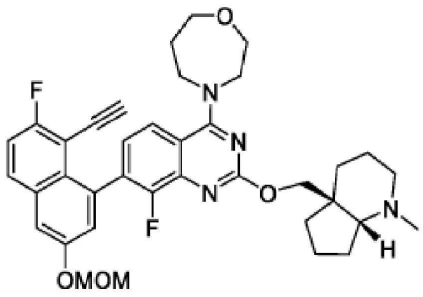
[0930] *중간체 33의 제조: 2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올*



[0931]

[0932] THF(20 mL) 및 에탄올(20 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 32, 2.2 g, 2.92 mmol)의 교반 용액에 NaOH(29.2 mL, 29.2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 80℃에서 36시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고 수성 0.5N HCl 용액(150 mLx3)으로 세척하였다. 수성층을 고체 $NaHCO_3$로 염기성(pH 약 8)으로 만들고 EtOAc(3X)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 화합물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼, 10~20% MeOH/DCM 사용)로 정제하여 2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올 (1.5 g, 2.68 mmol, 수율: 92%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 560.2 $[M+H]^+$.

[0933] *중간체 34의 제조: 2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린*

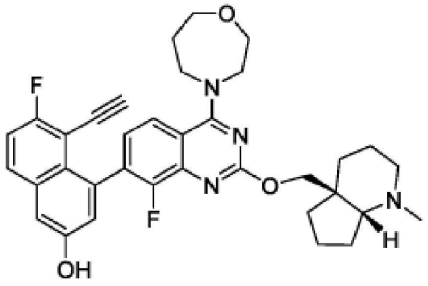


[0934]

[0935] ACN(5 mL) 중 2-{[(4aS)-1-메틸-옥타하이드로-1H- 시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7- 플루오로-3,3-비스(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-

[0936] 플루오로퀴나졸린-4-올(중간체 33, 255 mg, 0.447 mmol)의 교반 용액에 1,4-옥사제판(54.2 mg, 0.536 mmol), DIPEA(0.234 mL, 1.340 mmol), 및 BOP(296 mg, 0.670 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 석유 에테르 중 60~100% EtOAc의 구배로 용출)로 정제하여 (2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린(211 mg, 수율: 73%)을 갈색 액체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 643.4 $[M+H]^+$.

[0937] *실시예 2-3: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

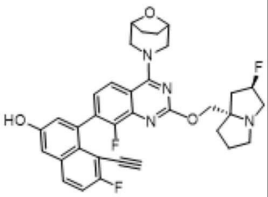
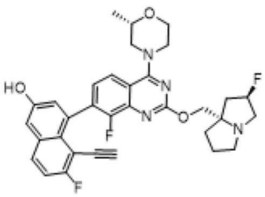


[0938]

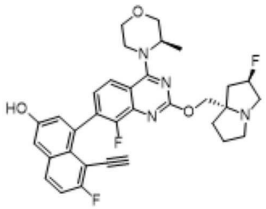
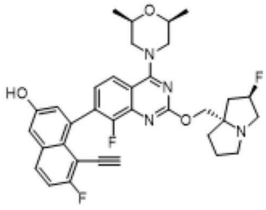
[0939] 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 (2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린(중간체 34, 330 mg, 0.521 mmol)의 교반 용액에 4 N HCl(1,4-디옥산 중 1.3 mL, 5.21 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: Waters XBridge BEH C18 XP(50x2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM NH_4OAc 함유 5:95 아세토니트릴:물; 이동상 B: 10 mM NH_4OAc 함유 95:5 아세토니트릴:물; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0~100% B; 유량: 1.1 mL/분. 주입 2 조건: 컬럼: Waters XBridge BEH C18 XP(50x2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA 함유 5:95 아세토니트릴:물; 이동상 B: 0.1% TFA 함유 95:5 아세토니트릴:물; 온도 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0~100% B; 유량: 1.1 mL/분]로 정제하여 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6- 플루오로나프탈렌-2-올(28 mg, 0.047 mmol, 수율: 9%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 599.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 10.13 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.84 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz,1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 5H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.18-1.16 (m, 1H). 2.84 - 2.61 (m, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.24 (s, 1H).

[0940] 표 2의 예는 적절한 출발 물질로부터 실시예 2-1에 대해 기술된 절차에 따라 제조되었다.

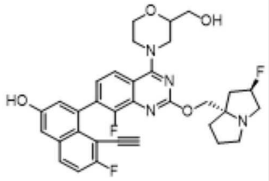
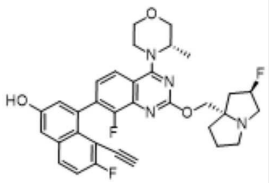
표 2

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
2-4		4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	601.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 10.18 (br s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.66 - 5.48 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.57 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
2-5		4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	589.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 10.13 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 5H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.18 -

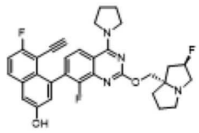
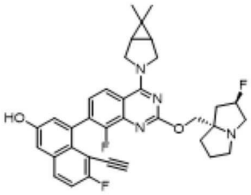
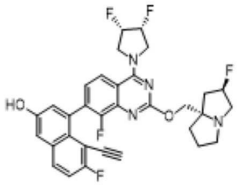
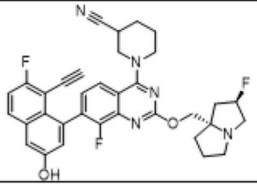
[0941]

				2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
2-6		4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	589.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (br s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.8, 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.20 (m, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 4H), 3.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 3H), 1.42 (dd, *J* = 6.8, 12.2 Hz, 3H)
2-7		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	603.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.12 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.21 (br t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.19 - 3.03 (m, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m,

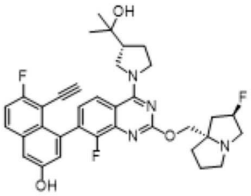
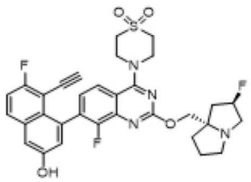
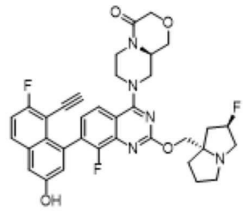
[0942]

				3H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
2-8		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	605.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.14 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26- 7.22 (m, 1H), 7.09 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.37 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.90(s, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 4H), 2.89 (br s, 1H), 2.22 - 1.99 (m, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 3H)
2-9		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*S*)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	589.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.14 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.44 - 5.23 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.26 - 3.91 (m, 4H), 3.88 - 3.61 (m, 5H), 3.24 - 3.04 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 3H), 1.97 - 1.76 (m, 3H), 1.43 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 3H).

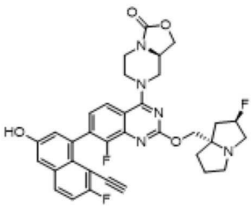
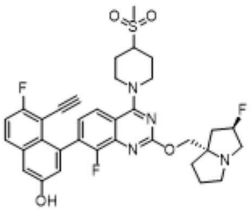
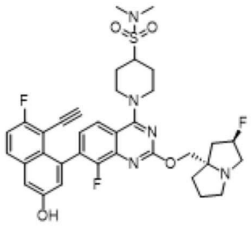
[0943]

2-10		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	559	
2-11		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	599.3	
2-12		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3*R*,4*S*)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	595.2	
2-13		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-	598.3	

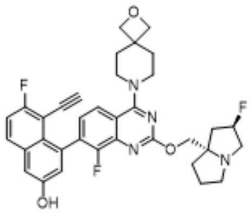
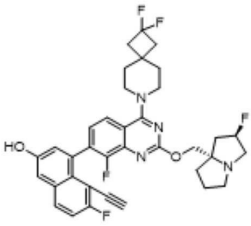
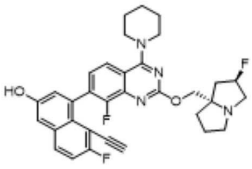
[0944]

		플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴		
2-14		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*R*)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-1-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	617.3	
2-15		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1¿6-티오모르폴린-1,1-디온	623.2	
2-16		(9a*R*)-8-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린	644.3	

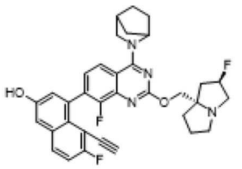
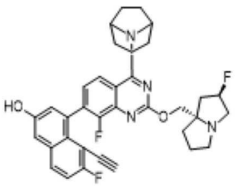
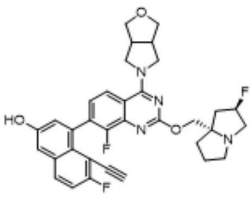
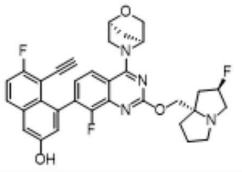
[0945]

		-4-일)- 옥타하이드로피페라지노[2,1-c]모르폴린-4-온		
2-17		(8a*R*)-7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온	630.3	
2-18		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메탄설포닐피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	651.2	
2-19		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-*N*,*N*-	680.2	

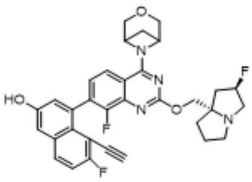
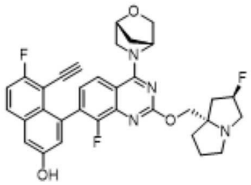
[0946]

		디메틸피페리딘-4-설폰아미드		
2-20		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	615.2	
2-21		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	649.3	
2-22		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	573.3	

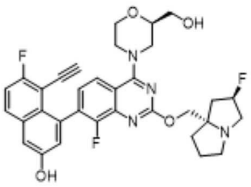
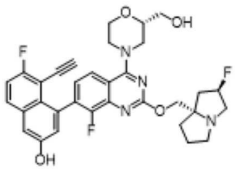
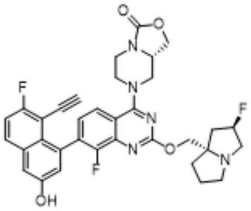
[0947]

2-23		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	585.3	
2-24		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	599.3	
2-25		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	601.3	
2-26		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-	587.3	

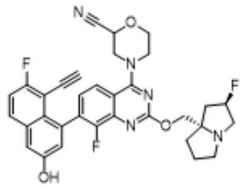
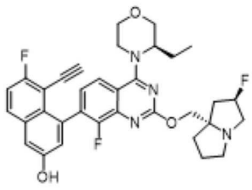
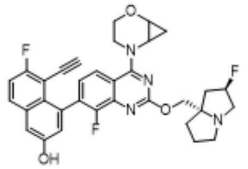
[0948]

		[(1*S*,4*S*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
2-27		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{3-옥사-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	587.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.12 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.40 - 4.79 (m, 3H), 4.32 - 3.83 (m, 7H), 3.18 - 3.00 (m, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.19 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 3H)
2-28		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	587.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.96 (dd, *J* = 6.0, 9.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 6H), 3.11 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m,

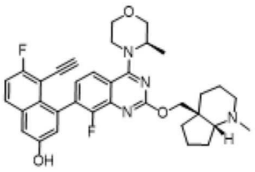
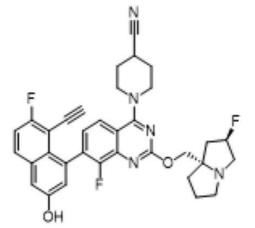
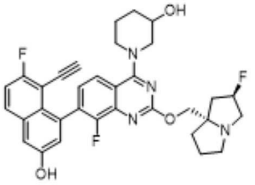
[0949]

				1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H)
2-29		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2*R*)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	605.3	
2-30		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	605.3	
2-31		(8a*S*)-7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,	630.3	

[0950]

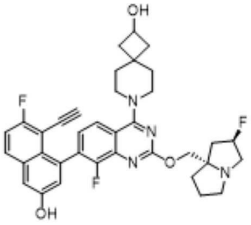
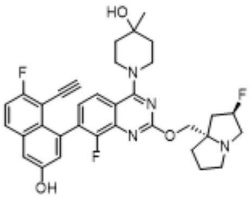
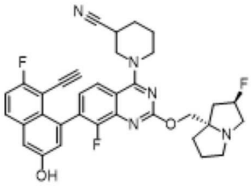
		4-a]피페라진-3-온		
2-32		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)모르폴린-2-카보니트릴	600.2	
2-33		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3*R*)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	603.3	
2-34		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	587.2	

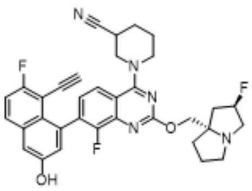
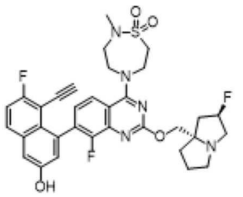
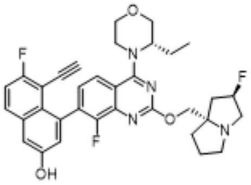
[0951]

2-35		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*R*)-3-메틸모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	599.3	
2-36		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-카보니트릴	598.2	
2-37		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올	589.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 -7.05 (m, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.23 - 1.75 (m, 7H), 1.72 - 1.51 (m, 2H).

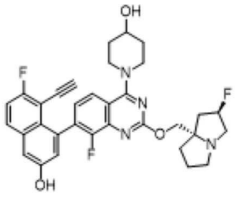
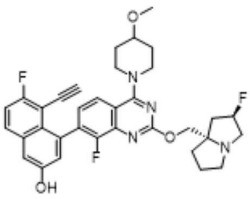
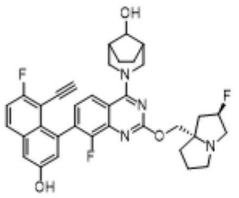
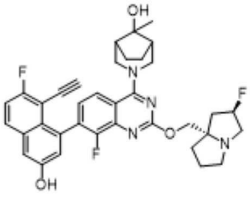
[0952]

[0953]

2-38		7-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-올	629.3	
2-39		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올	603.3	
2-40	 이성질체 1	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴	598.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 -7.05 (m, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.23 - 1.75 (m,

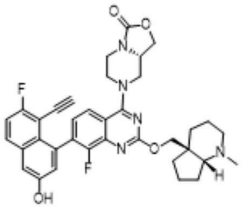
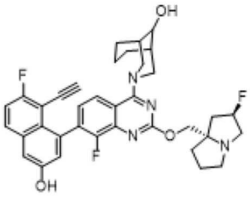
				7H), 1.72 - 1.51 (m, 2H).
2-41	 이성질체 2	1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-카보니트릴	598.3	
2-42		5-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-메틸-1¿6,2,5-티아디아제판-1,1-디온	652.2	
2-43		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[(3*S*)-3-에틸모르폴린-4-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	603.1	

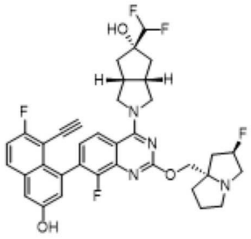
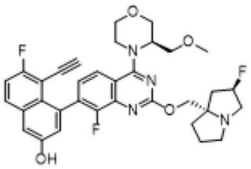
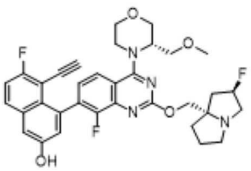
[0954]

2-44		1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-올	589.3	
2-45		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	603.3	
2-46		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올	615.3	
2-47		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-	629.3	

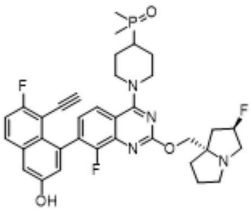
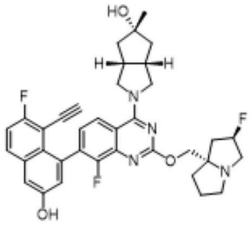
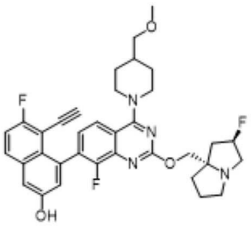
[0955]

[0956]

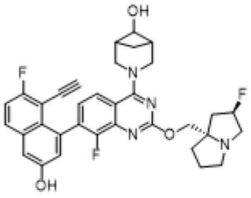
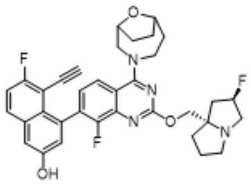
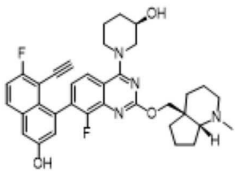
		하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-8-메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-올		
2-48		(8a*S*)-7-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-헥사하이드로-1H-[1,3]옥사졸로[3,4-a]피페라진-3-온	640.3	
2-49		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.3.1]노난-9-올	629.3	

2-50		(3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-5-(디플루오로메틸)-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올	665.3	
2-51		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*R*)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	619.2	
2-52		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3*S*)-3-(메톡시메틸)모르폴린-4-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	619.2	

[0957]

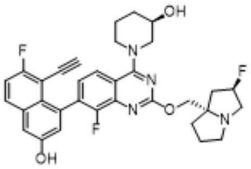
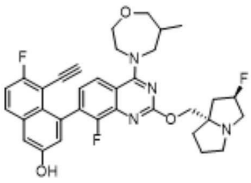
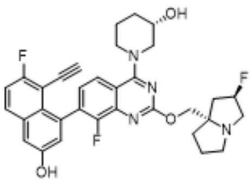
2-53		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[4-(디메틸포스포릴)피페리딘-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	649.3	
2-54		(3a*R*,5*S*,6a*S*)-2-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-5-메틸-옥타하이드로시클로펜타[c]피롤-5-올	629.3	
2-55		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)피페리딘-1-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	617.3	

[0958]

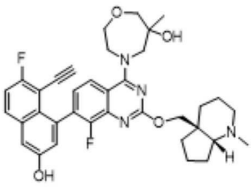
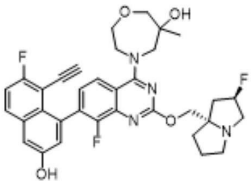
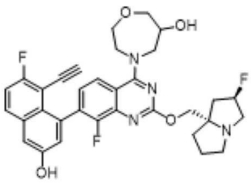
2-56		3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-올	601.3	
2-57		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{9-옥사-3-아자비시클로[4.2.1]노난-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	615	
2-58		(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올	599.3	

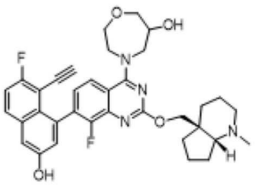
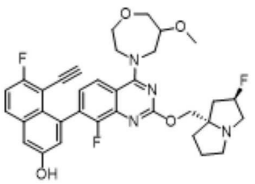
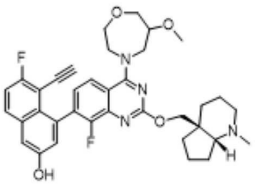
[0959]

[0960]

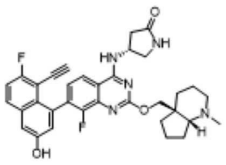
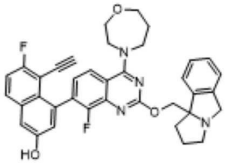
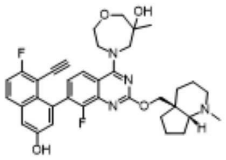
2-59		(3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올	589.2	
2-60		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메틸-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	603.2	
2-61		(3*S*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-3-올	589.2	

[0961]

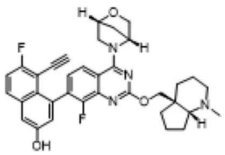
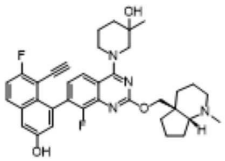
2-62		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1*H*-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	629.3	
2-63		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	619.1	
2-64		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1,4-옥사제판-6-올	605.3	

2-65		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-1,4-옥사제판-6-올	615.3	
2-66		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메톡시-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	619.3	
2-67		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(6-메톡시-1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	629.3	

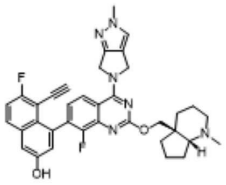
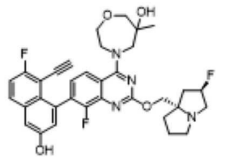
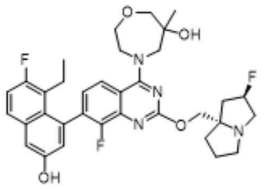
[0962]

2-68		(4*R*)-4-[(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노]피롤리딘-2-온	598.2	
2-69	 라세미체	4-[2-({1H,2H,3H,5H,9bH-벤조[a]피롤리진-9b-일}메톡시)-8-플루오로-4-(1,4-옥사제판-4-일)퀴나졸린-7-일]-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	619.2	
2-70		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	629.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.46 - 4.06 (m, 3H), 4.06 - 3.74 (m, 5H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 4H), 1.89 - 1.70 (m,

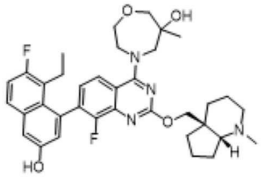
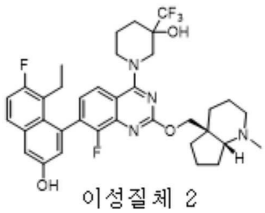
[0963]

				2H), 1.60 - 1.52 (m, 7H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.17 - 1.51 (s, 3H).
2-71		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	597.1	
2-72		1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	613.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.01 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 3H), 3.92 - 3.72 (m, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.46 (m, 12H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

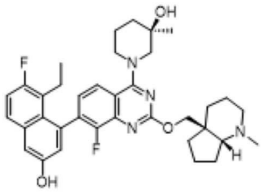
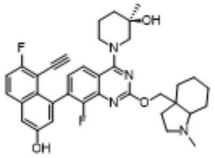
[0964]

2-73		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{2-메틸-2H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	621.3	
2-74		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	619.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.14 (s,1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 4H), 4.06 - 3.74 (m, 5H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 3.24 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 3H).
2-75		4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-	623.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.92 (br s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.45 -

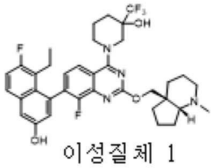
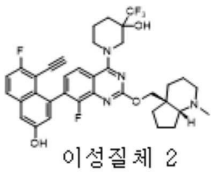
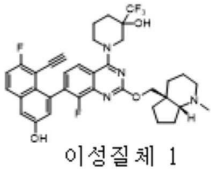
[0965]

		피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올		5.30 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 4H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.24 - 3.03 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.69 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.66 (m, 3H).
2-76		4-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올	633.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.96 (br s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.23 - 3.77 (m, 8H), 3.55 -3.50 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H) 1.89 - 1.46 (m, 9H), 1.13 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H), 0.75 - 0.70 (m, 3H).
2-77	 이성질체 2	1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	671.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.93 (br s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 2.5, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m,

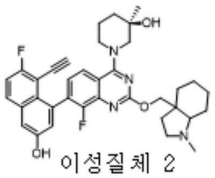
[0966]

				3H), 2.26 - 2.11 (m, 5H), 1.98 - 1.69 (m, 5H), 1.66 - 1.45 (m, 7H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 0.75 - 0.70 (m, 3H).
2-78		(*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	617.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.92 (br s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 6.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.48 (m, 11H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 0.72 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H).
2-79	 이성질체 1	(3*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸옥타하이드로-3aH-인돌-3a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	613.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 - 9.98 (br s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.45 (dt, *J* = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.62 (brs, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.68 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (m, 5H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 3H).

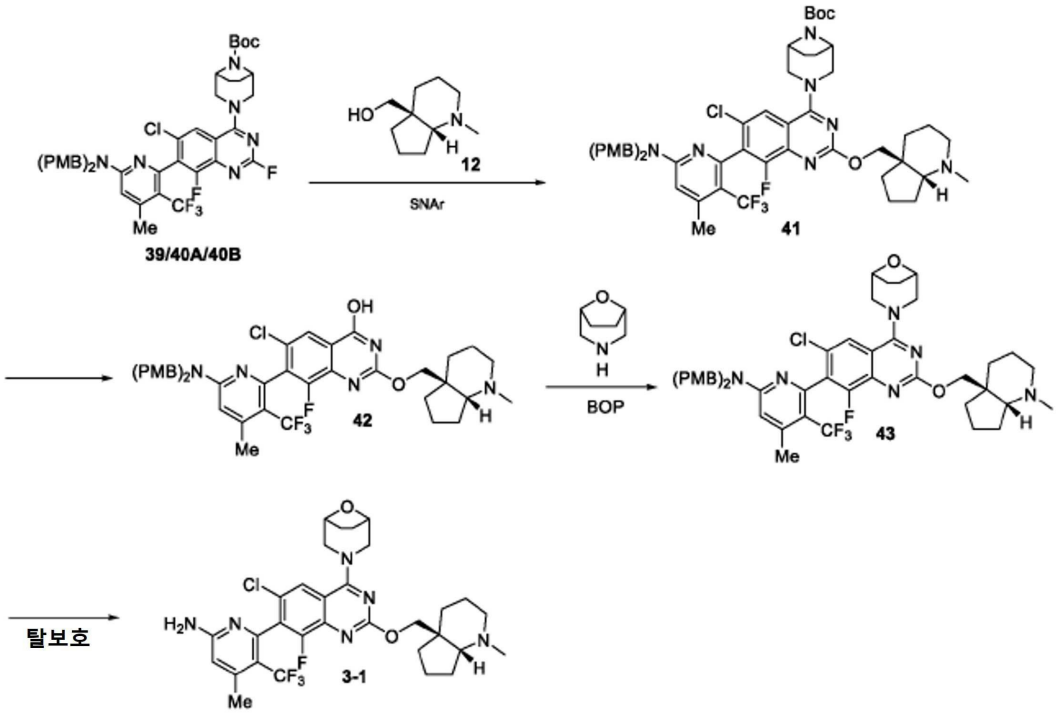
[0967]

2-80	 이성질체 1	1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	671.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.91 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.4, 6.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 1H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 5H), 1.98 - 1.68 (m, 6H), 1.66 - 1.37 (m, 8H), 0.79 - 0.67 (m, 3H).
2-81	 이성질체 2	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	667.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 5H), 2.01 - 1.49 (m, 12H), 1.47 - 1.35 (m, 1H).
2-82	 이성질체 1	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-	667.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.14 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 1H), 7.46 (td, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.49

[0968]

		(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올		- 4.21 (m, 4H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 3.24 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 5H), 2.03 - 1.55 (m, 6H), 1.96 - 1.44 (m, 7H), 1.42 - 1.37 (m, 1H).
2-83	 이성질체 2	(3*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸옥타하이드로-3aH-인돌-3a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	613.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.37 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.62 (brs, 1H), 4.41 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.78 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (m, 5H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 3H).

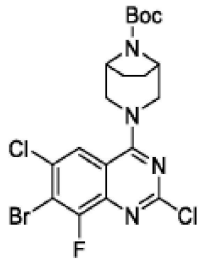
[0969]



[0970]

[0971] *반응식 3: 화합물 3-1의 제조*

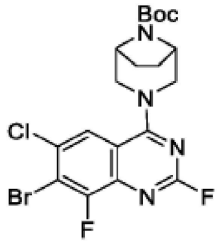
[0972] *중간체 35의 제조: tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0973]

[0974] 디옥산(8 mL) 중 7-브로모-2,4,6-트리클로로-8-플루오로퀴나졸린(300 mg, 3.03 mmol)의 용액에 DIPEA(0.476 mL, 2.72 mmol) 및 *tert*-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(193 mg, 0.908 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고 물(30 mLx2) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(12 g, ISCO 컬럼, MeOH/DCM, 0~5%, 20분)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(415 mg, 0.82 mmol, 수율: 90%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 507.0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H) 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 s, 9H).

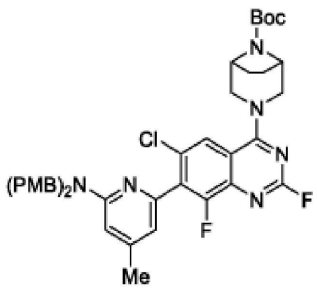
[0975] *중간체 36의 제조: tert-부틸 3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0976]

[0977] DMA(80 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 35, 1 g, 3.03 mmol)의 탈기된 용액에 세슘플루오라이드(5.25 g, 34.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고 밀폐 튜브에서 5시간 동안 88℃에서 가열하였다. 물(200 mL) 및 에틸 아세테이트(150 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2 X 100 mL)로 추출하고 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 석유 에테르 중 15~25% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸-3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(4.7 g, 8.77 mmol, 수율: 63.4%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 489.0 $[M+1]^+$.

[0978] *중간체 37의 제조: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

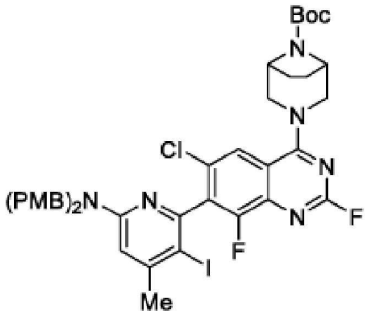


[0979]

[0980] 무수 1,4-디옥산(20 mL) 중 *tert*-부틸-3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로

[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 36, 2.00 g, 4.08 mmol)의 탈기된 용액에 인산칼륨(1.73 g, 8.17 mmol), *N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(5.8 g, 12.25 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(149 mg, 0.204 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고 80℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 주변 온도까지 냉각하고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하고, 규조토(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 베드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.5 g, 1.74 mmol, 수율: 42%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.86 (dt, *J* = 9.6 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) LCMS (ESI) *m/z*: 757.2 $[M+H]^+$.

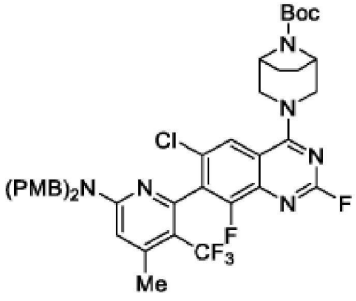
[0981] *중간체 38의 제조: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[0982]

[0983] 0℃에서 질소 하에, 무수 ACN(15 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 37, 1.40 g, 1.849 mmol)의 교반 용액에 *N*-요오도석신이미드(0.42 g, 1.849 mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.028 mL, 0.370 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온에 이르도록 하였다. 그 다음 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨 용액(5 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨(4 mL)으로 퀜칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 잔류물을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.42 g, 1.560 mmol, 수율: 84%)를 연황색 솜털형 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 883.3 $[M+H]^+$.

[0984] *중간체 39의 제조: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

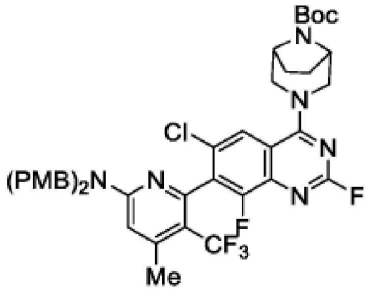


[0985]

[0986] 질소 하에 밀폐 튜브에서, 무수 DMA(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 38, 1.40 g, 1.585 mmol)의 교반 용액에 요오드화구리(I)(0.60 g, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 메

틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(0.91 g, 4.76 mmol)를 첨가하기 10분 전에 탈기하고 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(20 mL) 및 물(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 디에틸 에테르(3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 화합물을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.85 g, 0.630 mmol, 수율: 40%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$.

[0987] *중간체 40A 및 40B: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

[0988] 

[0989] 중간체 40A(이성질체 1)

[0990] 중간체 40B(이성질체 2)

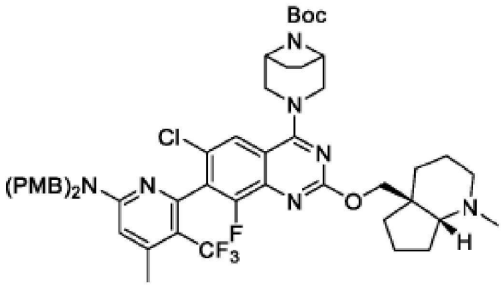
[0991] 중간체 39(5.0 g, 6.06 mmol)를 SFC 분리(컬럼: CHIRALPAK™ IH(Daicel, Japan)(250 mm x 4.6 mm; 5 μm), 이동상: 0.25% 이소프로판올)에 적용한 결과, 피크 1은 체류 시간=5.85분(2.4 g, 2.90 mmol, 수율: 40%)에서 용출되었고 피크 2는 체류 시간=9.53분(2.4 g, 2.90 mmol, 수율: 40%)에서 용출되었다. 피크-1(40A): ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$. LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{23.5}$ (MeOH = 0.10) = +96.00; Peak-2: (40B) ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{23.3}$ (MeOH = 0.10) = -110.00.

[0992] *중간체 41의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-*

[0993] *시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-*

[0994] *(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-*

[0995] *디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



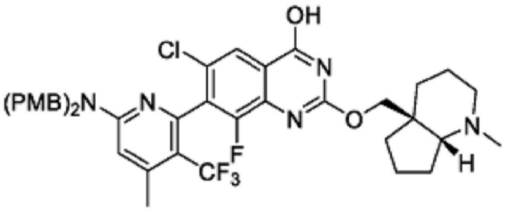
[0996]

[0997] 41

[0998] 0℃에서 THF(5 mL) 중 [(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메탄올(중간체 40B, 0.205 g, 1.212 mmol)의 용액에 NaH(0.194 g, 4.85 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이에 tert-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1 g, 1.212 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 큐브로 퀜칭하고 감압하에 농축하였다. 미정제물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 0~10% MeOH - DCM)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-

[0999] (트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.70 g, 0.718 mmol, 수율: 59.3%)를 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 974.4 $(M+H)^+$.

[1000] *중간체 42의 제조: 2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-올*



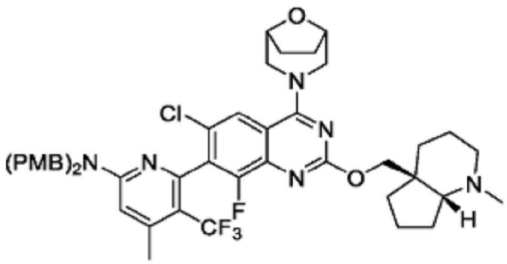
[1001]

[1002] EtOH(4 mL), THF(4 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 41, 300 mg, 0.308 mmol)의 교반 용액에 수산화나트륨(1 M 수성 soln.) (3.08 mL, 3.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 NH_4Cl 용액, 물, 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 화합물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 10~20% MeOH/DCM 사용)로 정제하여 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-올(110 mg, 0.141 mmol, 수율: 45.8%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 780.5 $[M+H]^+$.

[1003] *중간체 43의 제조: 6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-*

[1004] *시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-*

[1005] *일}퀴나졸린-7-일)-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



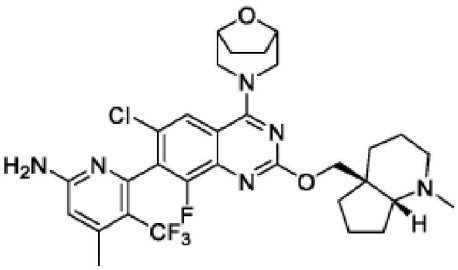
[1006]

[1007] ACN(1 mL) 중 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-올(중간체 42, 20 mg, 0.026 mmol)의 교반 용액에 (1*R*,5*S*)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄(2.90 mg, 0.026 mmol), DIPEA(0.013 mL, 0.077 mmol), 및 BOP(17.01 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제물 6-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-

[1008] 시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-

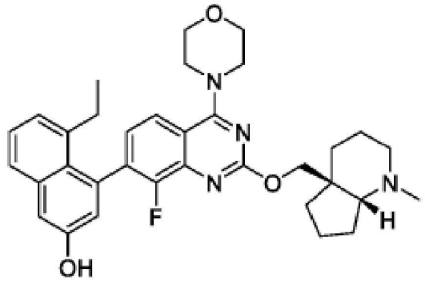
[1009] 일}퀴나졸린-7-일)-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(20 mg, 0.023 mmol, 수율: 89%)을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 875.3 $[M+H]^+$.

[1010] *실시예 3-1:6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-8 플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



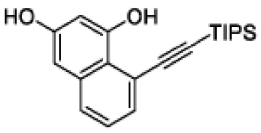
[1011]

[1012] 0℃에서 TFA(35.2 μl, 0.457 mmol) 중 6-(4-((1*R*,5*S*)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(중간체 43, 20 mg, 0.023 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란(10.95 μl, 0.069 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산에 용해시키고 트리에틸아민을 첨가하고 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 물질을 다음과 같은 조건: 컬럼: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 0.1% 트리플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 23분에 걸쳐 15%~42% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분으로 분취용 LC/MS를 통해 정제하여 6-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-8-플루오로-4-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(6 mg, 8.97 μmol, 수율: 39.3%)을 수득하였다: MS(ESI) m/z: 635.3, [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.66 - 8.76 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.60 - 4.22 (m, 5H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.43 (m, 12H).

[1013] 

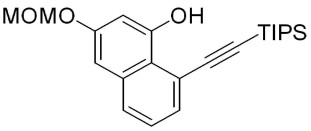
[1014] *실시예 4-1: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올*

[1015] *중간체 44의 제조: 8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올*

[1016] 

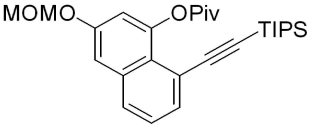
[1017] 무수 1,4-디옥산(200 mL) 중 나프탈렌-1,3-디올(20 g, 125 mmol), 브로모에티닐)트리이소프로필실란(34.3 g, 131 mmol) 및 아세트산칼륨 (24.51 g, 250 mmol)의 교반 용액에 디클로로(프시멘)루테늄(II) 이량체(7.65 g, 12.49 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도까지 냉각하고 규조토(CELITE™, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)를 통해 여과하였다. 베드를 EtOAc(2x100 mL)로 세척하고, 여과액을 합하고 감압 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 12~15% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올(30 g, 85 mmol, 수율: 67.7%)을 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 341.55 $[M+H]^+$.

[1018] *중간체 45의 제조: 3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-올*

[1019] 

[1020] 무수 DCM(300 mL) 중 8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1,3-디올(중간체 44, 25 g, 73.4 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(38.5 mL, 220 mmol)를 -10℃에서 질소 하에 첨가하였다. 10분 후, MOM-Cl(6.13 mL, 81 mmol)을 질소 분위기 하에 20분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 100 mL의 DCM으로 희석하고, 200 mL의 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 5~10% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-올(21 g, 53.5 mmol, 수율: 72.9%)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 385.60 $[M+H]^+$.

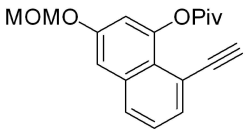
[1021] *중간체 46의 제조: 3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일 피발레이트*

[1022] 

[1023] 무수 DCM(200 mL) 중 3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-올(중간체 45, 20 g, 52.0 mmol), TEA(21.75 mL, 156 mmol), DMAP(1.271 g, 10.40 mmol)의 교반 용액에 -10℃에서 질소 분위기 하에 피발로일 클로라이드(12.80 mL, 104 mmol)를 10분 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 200 mL의 DCM으로 희석하고, 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기물

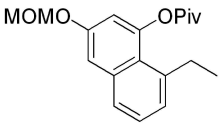
을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제물을 석유 에테르 중 10~15% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일 피발레이트(23 g, 49.1 mmol, 수율: 94%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 469.2 $[M+H]^+$.

[1024] *중간체 47의 제조: 8-에티닐-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 피발레이트*

[1025] 

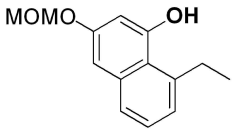
[1026] 무수 DMF(130 mL) 중 3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일 피발레이트(중간체 46, 12 g, 25.6 mmol)의 교반 용액에 무수 CsF(27.2 g, 179 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 염수(200 mL, 포화)로 세척하였다. 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제물을 석유 에테르 중 5~8% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 8-에티닐-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 피발레이트(7 g, 20.62 mmol, 수율: 81%)를 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 313.3 $[M+H]^+$.

[1027] *중간체 48의 제조: 8-에틸-3-메톡시메톡시)나프탈렌-1-일피발레이트*

[1028] 

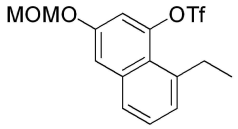
[1029] 25℃에서 무수 메탄올(70 mL) 중 8-에티닐-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 피발레이트(중간체 47, 7 g, 22.41 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(1.4 g, 13.16 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 감압 탈기하고 H_2로 여러 번 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 분위기(1 atm) 하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 15~20% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 8-에틸-3-메톡시메톡시)나프탈렌-1-일피발레이트(6.56 g, 17.83 mmol, 수율: 80%)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 316.1 $[M+H]^+$.

[1030] *중간체 49의 제조: 8-에틸-3-메톡시메톡시)나프탈렌-1-올*

[1031] 

[1032] THF:물:MeOH (5:1:5) 중 8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 피발레이트(중간체 48, 10 g, 31.6 mmol)의 교반 용액에 무수 LiOH(1.135 g, 47.4 mmol)를 실온에서 질소 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 MeOH를 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 석유 에테르 중 25~30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 8-에틸-3-메톡시메톡시)나프탈렌-1-올(6 g, 25.8 mmol, 수율: 82%)을 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 233.2 $[M+H]^+$.

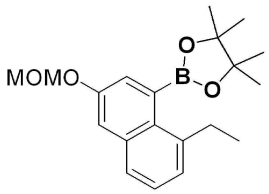
[1033] *중간체 50의 제조: 8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트*



[1034]

[1035] 무수 디클로로메탄(50 mL) 중 8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-올(중간체 49, 3 g, 12.92 mmol) 및 DIPEA(22.50 mL, 129 mmol)의 교반 용액에 Tf_2O(2.182 mL, 12.92 mmol)를 -40℃에서 질소 하에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 물(500 mL)로 희석하고 DCM(2 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 화합물을 석유 에테르 중 5~10% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카겔 100~200) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트(3.5 g, 9.03 mmol, 수율: 69.9%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 365.3 $[M+H]^+$.

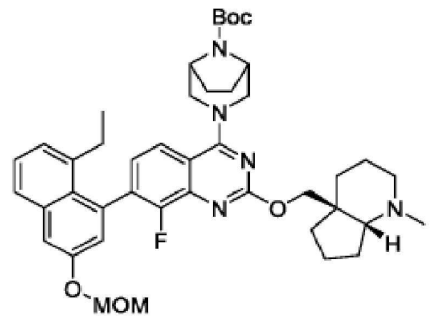
[1036] *중간체 51의 제조: 2-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란*



[1037]

[1038] 1,4-디옥산(80 mL) 중 8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 50, 7.4 g, 20.31 mmol)의 교반 용액에 비스피나칼라토보란(12.89 g, 50.8 mmol) 및 아세트산칼륨(5.98 g, 60.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 5분 동안 질소로 퍼지하고 $PdCl_2$(dppf)(1.659 g, 2.031 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제물을 석유 에테르 중 2~4% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 컬럼(실리카 100~200 메시) 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 갈색 검을 수득하고, 이를 다시 물 중 0.01% 포름산 암모늄 중 80% 아세토니트릴을 용출액으로 사용하여 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에 농축하여 2-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(4.5 g, 13.10 mmol, 수율: 64.5%)을 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 344.2 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (dd, J = 0.80, 8.00 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.27 (t, J = 0.40 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.21 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.38 (t, J = 7.60 Hz, 3H) ppm.

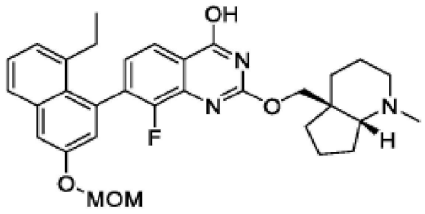
[1039] *중간체 52의 제조: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[1040]

[1041] 디옥산(1 mL) 중 중간체 30(550 mg, 0.910 mmol), 2-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (327 mg, 0.955 mmol), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔듐(II)(29.6 mg, 0.045 mmol), 및 2.0 M 인산칼륨 삼염기(1365 μl, 2.73 mmol)의 혼합물을 질소 하에 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 EtOAc(25 mL)를 첨가하고 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(ISCO C18 100 g 컬럼, 유량 = 60 ml/분, 구배 = 20분 동안 40% A 내지 100% B, A = H_2O/ ACN/TFA(90:10:0.1), B = H_2O/ ACN/TFA(10:90:0.1))로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 농축하였다. 혼합물을 EtOAc(25 mL)로 희석하고 포화 수성 탄산나트륨 용액(25 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(550 mg, 0.706 mmol, 수율: 78 %)를 황갈색 포말로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 740.3 $[M+H]^+$.

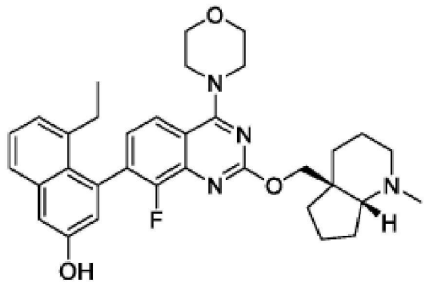
[1042] *중간체 53의 제조: 7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-올*



[1043]

[1044] tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 52, 550 mg, 0.743 mmol) 및 1.0 M 수산화나트륨(7433 μl, 7.43 mmol) 및 EtOH(25 mL)의 혼합물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 혼합물을 EtOAc(25 mL)로 추출하고 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(ISCO C18 100 g 컬럼, 유량 = 60 ml/분, 구배 = 20분 동안 20% A 내지 100% B, A = H_2O/ ACN/TFA(90:10:0.1), B = H_2O/ ACN/TFA(10:90:0.1))로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 농축하였다. 혼합물을 EtOAc(15 mL)로 희석하고 포화 수성 탄산나트륨 용액(15 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-올(287 mg, 0.500 mmol, 수율: 67.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 546.4 $[M+H]^+$.

[1045] *실시예 4-1: 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-(모르폴린-4-일)퀴나졸린-7-일)-5-에틸나프탈렌-2-올*

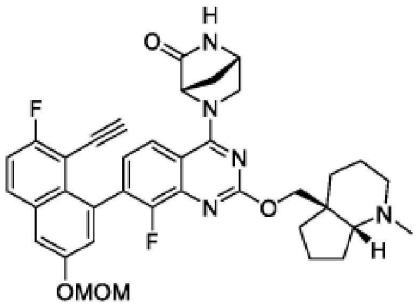


[1046]

[1047] ACN(1.0 mL) 중 7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-올(중간체 52, 20 mg, 0.037 mmol), TEA(25.5 mL, 0.183 mmol), 및 모르폴린(4.79 mg, 0.055 mmol)의 용액에 BOP(24.32 mg, 0.055 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제물 4-(7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)모르폴린을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 615.3 $[M+H]^+$. 4-(7-(8-에틸-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-

(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)모르폴린, 트리에틸실란(1방울), 물(1방울), 및 TFA(1.0 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(Phenomenex, Luna 5 미크론 30 x 100 mm, 유량 = 40 ml/분, 구배 = 12분 동안 0% A 내지 100% B, A = H_2O/ ACN/TFA(90:10:0.1), B = H_2O/ ACN/TFA(10:90:0.1))로 정제하였다. 순수한 분획을 Oasis MCX 양이온 혼합 모드 폴리머 카트리지(150 mg)에 적재하고, 카트리지를 메탄올(30 mL)로 세척하고, 생성물을 메탄올(5.0 mL) 중 0.1 N 암모니아로 용출시켰다. 암모니아 용출액을 농축하였다. 순수한 생성물을 ACN/H_2O(1:1, 5 mL)로 동결건조하여 5-에틸-4-(8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-모르폴리노퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(11.75 mg, 0.019 mmol, 수율: 50.6%)을 백색 분말로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 571.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J*=10.8, 6.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=10.8, 6.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 8H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (br dd, *J*=10.8, 5.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 8H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 3H).

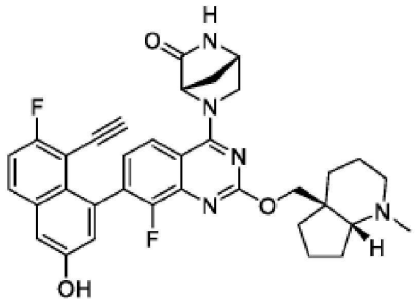
[1048] *중간체 54의 제조: (1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온.*

[1049] 

[1050] 54

[1051] ACN(1 mL) 중 2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3,3-비스(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-올(30 mg, 0.054 mmol)의 교반 용액에 (1*S*,4*S*)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온(6.61 mg, 0.059 mmol), DIPEA(0.0286 mL, 0.164 mmol), 및 BOP(35.6 mg, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 물질을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 석유 에테르 중 60~100% EtOAc의 구배 용출)로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 (1*S*,4*S*)-5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온(30 mg, 0.046 mmol, 수율: 86%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 654.3 $[M+H]^+$.

[1052] *실시예 5-1 (1S,4S)-5-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온.*

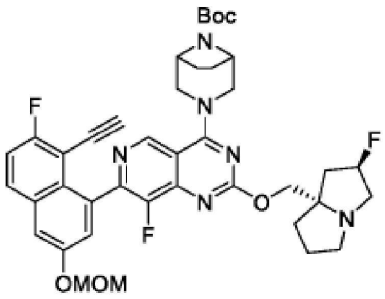


[1053]

[1054] 5-1

[1055] 0℃에서 아세토니트릴(1 mL) 중 (1*S*,4*S*)-5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온(30 mg, 0.046 mmol)의 교반 용액에 4 N HCl(디옥산 중 4 M)(0.115 mL, 0.459 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축하여 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 컬럼: CHIRALPAK™ IC(Daicel, Japan)(250 mm x 21 mm); 이동상 A: CAN 중 0.1% DEA, 이동상 B: 메탄올 중 0.1% DEA, 유량: 15.0 ml/분, 구배: T/%B:0/50; 10/50]로 정제하여 (1*S*,4*S*)-5-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온(4.1 mg, 6.72 μmol, 수율: 14.65%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 610.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 2H),4.11 (dd, *J* = 2.3, 10.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 1.90 - 1.47 (m, 8H), 1.45 - 1.34 (m, 1H).

[1056] *중간체 56의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

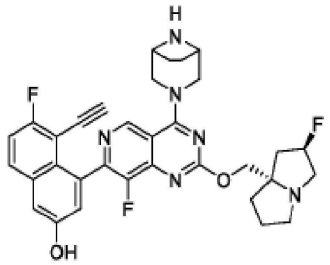


[1057]

[1058] 56

[1059] DMF(50 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3.7 g, 4.11 mmol)의 교반 용액에 CsF(6.24 g, 41.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(2.9 g, 3.89 mmol, 수율: 95%)를 갈색 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 746.6 $[M+H]^+$.

[1060] *중간체 57의 제조: 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

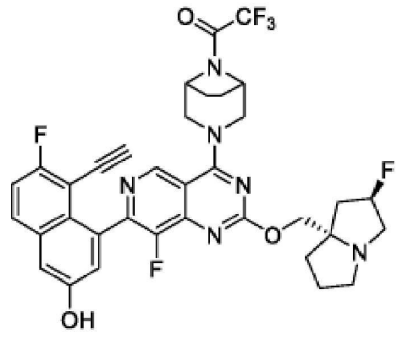


[1061]

[1062] 57

[1063] 아세토니트릴(5 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(700 mg, 0.940 mmol)의 용액에 디옥산(0.29 mL, 9.40 mmol) 중 4 M HCl을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석하고, 과량의 TEA로 중화시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(300 mg, 0.50 mmol, 수율: 53%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 601.3 $[M+H]^+$.

[1064] *실시예 6-1: 1-[3-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온*



[1065]

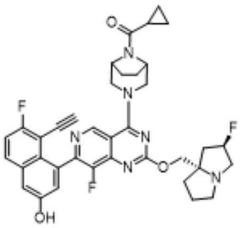
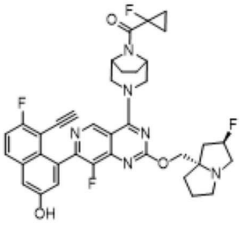
[1066] 6-1

[1067] DCM(2 mL) 중 4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(50 mg, 0.083 mmol)의 용액에 TEA(0.035 mL, 0.250 mmol) 및 TFAA(0.018 mL, 0.125 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC [HPLC 방법: 분취용 컬럼: YMC ExRS(20x 250) 5u, 이동상 A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄-pH 9.5; 이동상 B: 아세토니트릴:MeOH(1:1); 구배 = 0(최소)~60%, 2~65%, 15~85%, 16~70%, 17~100%; 온도: 27℃; 유량: 19 mL/분; 검출: 220 & 254에서의 UV]로 정제하여 1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(15 mg, 0.019 mmol, 수율: 23%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 697.2, $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.06 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 4H), 2.84 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H),

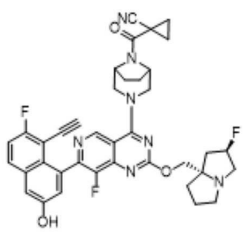
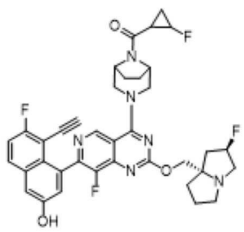
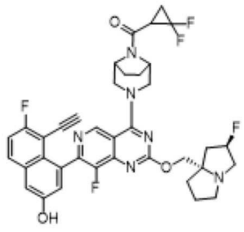
2.17 - 1.74 (m, 9H).

[1068] 표 3의 예는 적절한 출발 물질로부터 실시예 6-1에 대해 기술된 절차에 따라 제조되었다.

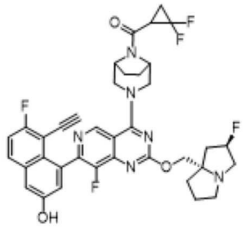
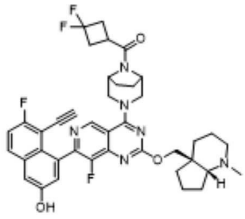
표 3

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
6-2		4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	669.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm= 10.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.82 (br dd, J = 1.9, 3.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 1H), 3.10 (br s, 2H), 2.21 - 1.67 (m, 10H), 0.83 (br d, J = 4.8 Hz, 4H).
6-3		4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(1-플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	687.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 9.11 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.8, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 4H).

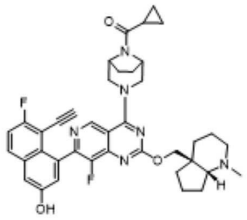
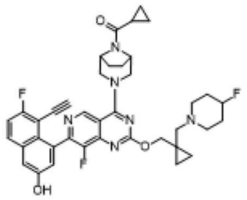
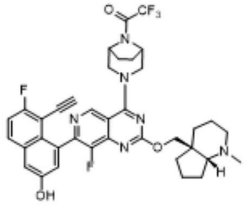
[1069]

6-4		1-[3-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐]시클로프로판-1-카보니트릴	694.3	
6-5		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(2-플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	687.3	
6-6		4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(2,2-디플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-	705.2	

[1070]

		디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올, 이성질체 1		
6-7		4-(2-{[(*2R*,*7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(2,2-디플루오로시클로프로판카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올, 이성질체 2	705.3	
6-8		4-(2-{[(*4aS*,*7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-	729.3	

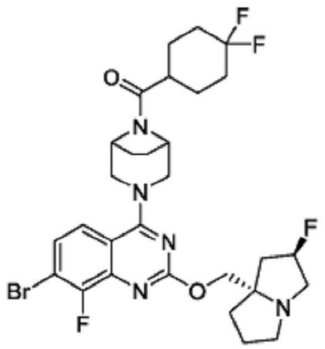
[1071]

		플루오로나프탈렌-2-올		
6-9		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	679.3	
6-10		4-(4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-({1-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	697.3	
6-11		1-[3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온	707.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.1 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 2H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.17 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 4H), 2.07 - 1.79 (m, 5H), 1.76 - 1.48 (m, 7H), 1.41 (br d, J = 9.6 Hz, 1H)

[1072]

[1073]

[1074] *중간체 58의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린*

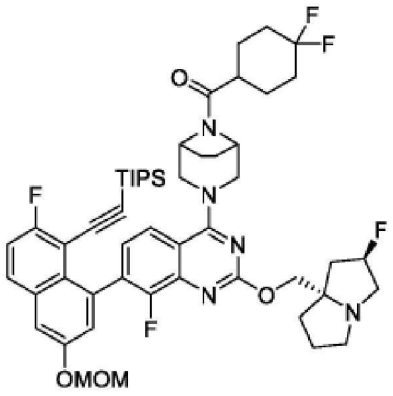


[1075]

[1076] 58

[1077] DCM(10 mL) 중 2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린(150 mg, 0.303 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.16 mL, 0.910 mmol) 및 EtOAc(0.4 mL, 0.61 mmol) 중 프로필포스폰산 무수물 용액을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 4,4-디플루오로시클로헥산-1-카복실산(54.8 mg, 0.33 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(2X)로 추출하고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린(120 mg, 0.18 mmol, 수율: 53%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 642.2 $(M+2)^+$.

[1078] *중간체 59의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린.*

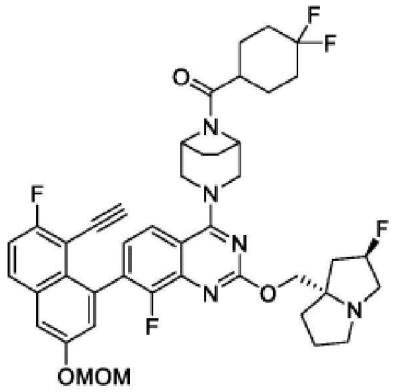


[1079]

[1080] 59

[1081] 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-브로모-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린(100 mg, 0.156 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(120 mg, 0.234 mmol) 및 수성 2 M 인산칼륨 삼염기(0.23 mL, 0.468 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 5분 동안 탈기한 후 [1,1'-비스(디-tert부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(10.2 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고 혼합물을 다시 아르곤 하에 3분 동안 탈기한 후 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(12 g 실리카겔 컬럼, DCM 중 2~5% MeOH 사용)로 정제하여 2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린(126 mg, 0.133 mmol, 수율: 85%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 946.4 $[M+H]^+$.

[1082] *중간체 60의 제조: 2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린*

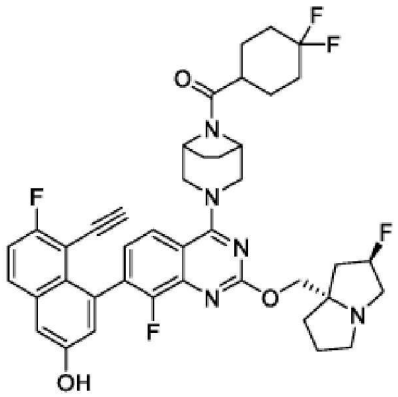


[1083]

[1084] 60

[1085] DMF(5 mL) 중 2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]퀴나졸린(126 mg, 0.133 mmol)의 교반 용액에 CsF(202 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여
2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린(99 mg, 0.125 mmol, 수율: 94%)을 연갈색 액체로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 790.3 $[M+H]^+$.

[1086] *실시예 7-1: 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*



[1087]

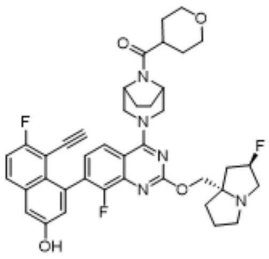
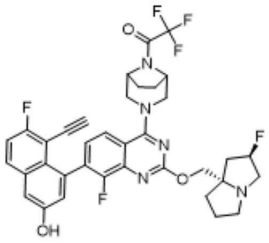
[1088] 7-1

[1089] 아세토니트릴(5 mL) 중 2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로퀴나졸린(99 mg, 0.125 mmol)의 교반 용액에 디옥산(5 mL, 2.51 mmol) 중 4 M HCl을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[Waters XBridge C18(Waters Corp., Milford, CT), (250 mm x 19 mm, 5 μm 입자); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 함

유 5:95 아세토니트릴:물; 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄 함유 95:5 아세토니트릴:물; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15~55% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 검출: 220 & 254 nm에서의 UV]로 정제하여 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(4,4-디플루오로시클로헥산카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (8.7 mg, 0.012 mmol, 수율: 9%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 746.3 $[M+H]^+$.

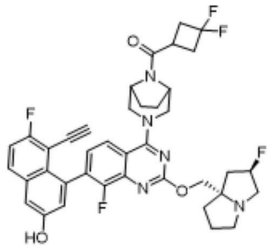
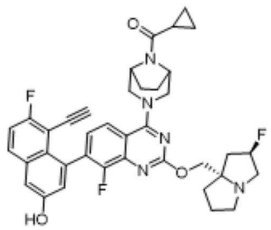
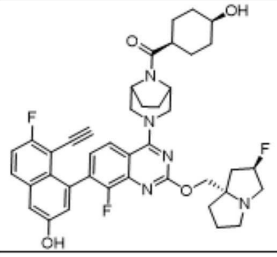
[1090] 표 4의 예는 적절한 출발 물질로부터 실시예 6-1 및 7-1에 대해 기술된 절차에 따라 제조되었다.

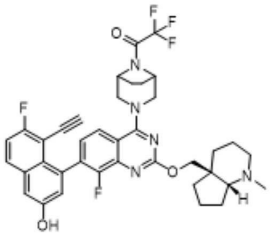
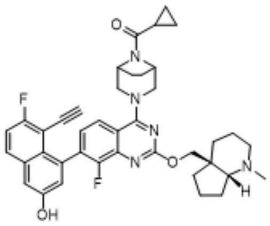
표 4

#	구조	IUPAC	LCMS $(M+H)^+$	^1H NMR
7-2		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[8-(옥산-4-카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	712.3	
7-3		1-[3-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온	696.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.76 (m, 3H)

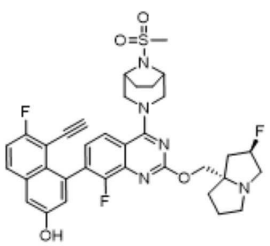
[1091]

[1092]

7-4		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	718.3	
7-5		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-7-6 플루오로나프탈렌-2-올	668.1	
7-6		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-[(1s,4s)-4-	726.7	

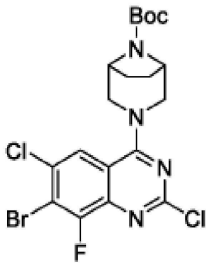
		하이드록시시클로헥산카보닐]-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		
7-7		1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1*H*-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온	706.3	
7-8		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1*H*-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-4-{8-시클로프로판카보닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	678.3	

[1093]

7-9		4-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-4-{8-메탄설포닐-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	678.0	

[1094]

[1095] *중간체 61의 제조: tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

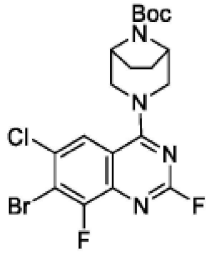


[1096]

[1097] 61

[1098] 디옥산(8 mL) 중 7-브로모-2,4,6-트리클로로-8-플루오로퀴나졸린(300 mg, 3.03 mmol)의 용액에 DIPEA(0.476 mL, 2.72 mmol) 및 *tert*-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(193 mg, 0.908 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 EtOAc(50 mL)로 희석하고 물(30 mLx2) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(12 g, ISCO 컬럼, MeOH/DCM, 0~5%, 20분)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(415 mg, 0.82 mmol, 수율: 90%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 507.0 $[M+2]^+$. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H) 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 s, 9H).

[1099] *중간체 62의 제조: tert-부틸 3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

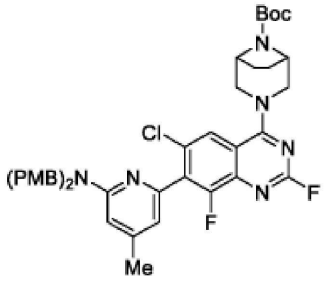


[1100]

[1101] 62

[1102] DMA(80 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 35, 1 g, 3.03 mmol)의 탈기된 용액에 세슘플루오라이드(5.25 g, 34.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고 밀폐 튜브에서 5시간 동안 88℃에서 가열하였다. 물(200 mL) 및 EtOAc(150 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 분리된 수성층을 EtOAc(2 X 100 mL)로 추출하고 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 석유 에테르 중 15~25% EtOAc를 용출액으로 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸-3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(4.7 g, 8.77 mmol, 수율: 63.4%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 489.0 $[M+1]^+$.

[1103] *중간체 63의 제조: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

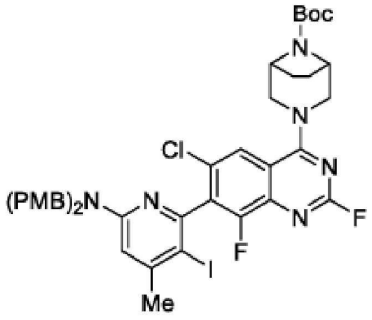


[1104]

[1105] 63

[1106] 무수 1,4-디옥산(20 mL) 중 *tert*-부틸-3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 36, 2.00 g, 4.08 mmol)의 탈기된 용액에 인산칼륨(1.73 g, 8.17 mmol), *N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(5.8 g, 12.25 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(149 mg, 0.204 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고 80℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 주변 온도까지 냉각하고, EtOAc(40 mL)로 희석하고, CELITE™ (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 베드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 30% EtOAc를 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.5 g, 1.74 mmol, 수율: 42%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.86 (dt, J = 9.6 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) LCMS (ESI) *m/z*: 757.2 $[M+H]^+$.

[1107] *중간체 64의 제조: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

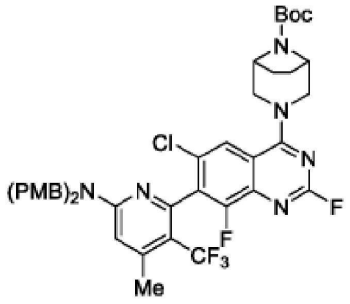


[1108]

[1109] 64

[1110] 0℃에서 질소 하에, 무수 ACN(15 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 37, 1.40 g, 1.849 mmol)의 교반 용액에 *N*-요오도석신이미드(0.42 g, 1.849 mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.028 mL, 0.370 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온에 이르도록 하였다. 그 다음 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨 용액(5 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨(4 mL)으로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 잔류물을 석유 에테르 중 30% EtOAc를 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.42 g, 1.560 mmol, 수율: 84%)를 연황색 솜털형 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 883.3 $[M+H]^+$.

[1111] *중간체 65의 제조: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

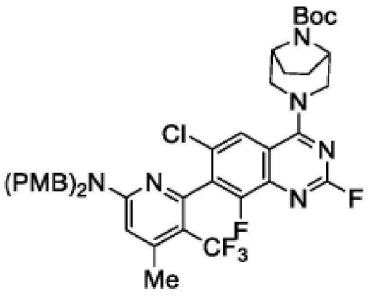


[1112]

[1113] 65

[1114] 질소 하에 밀폐 튜브에서, 무수 DMA(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(중간체 38, 1.40 g, 1.585 mmol)의 교반 용액에 요오드화구리(I)(0.60 g, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(0.91 g, 4.76 mmol)를 첨가하기 10분 전에 탈기하고 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(20 mL) 및 물(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 디에틸 에테르(3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 화합물을 석유 에테르 중 30% EtOAc를 사용하여 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.85 g, 0.630 mmol, 수율: 40%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$.

[1115] *중간체 66 및 67: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3- (트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8- 디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*



[1116]

[1117] 중간체 66(이성질체 1)

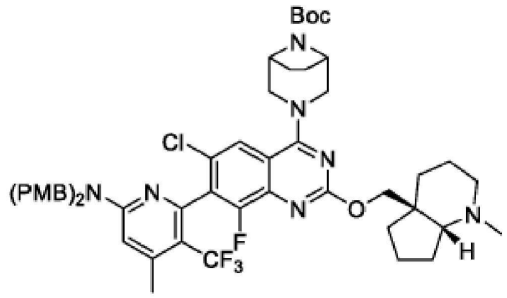
[1118] 중간체 67(이성질체 2)

[1119] 중간체 65(5.0 g, 6.06 mmol)를 SFC 분리(방법 정보: 컬럼: CHIRALPAK™ IH(Daicel, Japan)(250 mm x 4.6 mm; 5 μm), 이동상- 0.25% 이소프로판올)에 적용한 결과, 피크 1은 체류 시간=5.85분(2.4 g, 2.90 mmol, 수율: 40%)에서 용출되었고 피크 2는 체류 시간=9.53분(2.4 g, 2.90 mmol, 수율: 40%)에서 용출되었다. 피크-1 (중간체 66): ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$. LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{23.5}$ (MeOH = 0.10) = +96.00; Peak-2: (중간체 67) ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm.

LCMS (ESI) m/z: 825.2 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{23.3}$ (MeOH = 0.10) = -110.00.

[1120] *중간체 68의 제조: tert-부틸 3-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-*

[1121] *시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트*

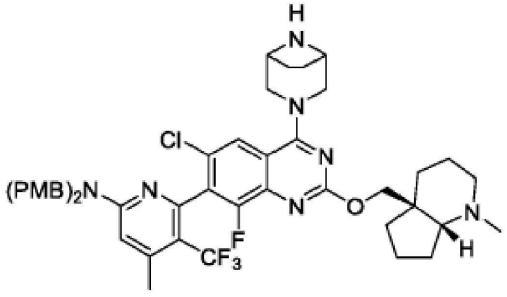


[1122]

[1123] 68

[1124] 0℃에서 THF(5 mL) 중 [(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메탄올(0.205 g, 1.212 mmol, 중간체 67)의 용액에 NaH(0.194 g, 4.85 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이에 tert-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1 g, 1.212 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 큐브로 퀜칭하고 감압하에 농축하였다. 미정제물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 0~10% MeOH - DCM)로 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (0.70 g, 0.718 mmol, 수율: 59%)를 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 974.4 $(M+H)^+$.

[1125] *중간체 69의 제조: 6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



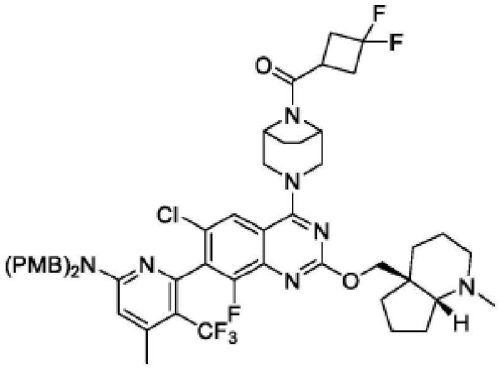
[1126]

[1127] 69

[1128] 아세토니트릴(5 mL) 중 *tert*-부틸 3-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(700 mg, 0.718 mmol)의 용액에 디옥산(0.9 mL, 3.59 mmol) 중 4 M HCl을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고 MeOH로 희석하고 과량의 TEA로 중화시키고 다시 감압하에 농축하여 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(410 mg, 0.47 mmol, 수율: 57%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 874.3 $(M+H)^+$.

[1129] *중간체 70의 제조: 6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-*

[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

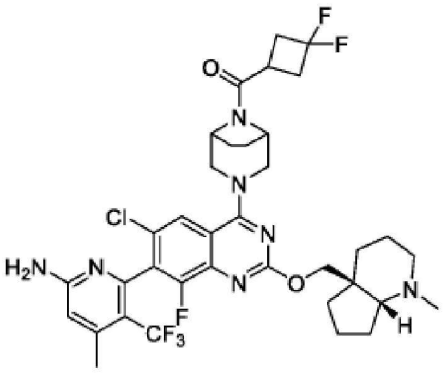


[1130]

[1131] 70

[1132] DCM(10 mL) 중 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(50 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.03 mL, 0.17 mmol) 및 EtOAc(0.03 mL, 0.11 mmol) 중 프로필포스폰산 무수물 용액을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카복실산(9.4 mg, 0.07 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수 용액으로 세척한 후 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(54 mg, 0.05 mmol, 수율: 95%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 992.3 $(M+H)^+$.

[1133] *실시예 8-1: 6-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[1134]

[1135] 8-1

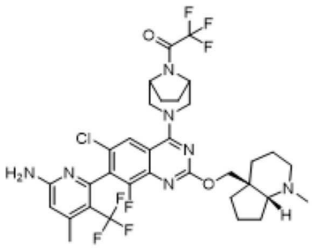
[1136] 바이알을 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(54 mg, 0.054 mmol)), 트리에틸실란(8.69 μL, 0.054 mmol), 및 TFA(4.19 μL, 0.054 mmol)로 채웠다. 이어서, 바이알을 밀봉하고 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하고 이를 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: 컬럼: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 0.1% 트리플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 22분에 걸쳐 15%~47% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 검출: 220 &254 nm에서의 UV]로

정제하여 6-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-6-클로로-4-[8-(3,3-디플루오로시클로부탄카보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(14.3 mg, 0.018 mmol, 수율: 34%)을 수득하였다. MS(전기분무 이온화(ESI)) m/z: 752.3 $[M+H]^+$.

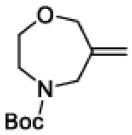
[1137] 표 5의 예는 적절한 출발 물질로부터 실시예 8-1에 대해 기술된 절차에 따라 제조되었다.

표 5

[1138]

#	구조	IUPAC	LCMS $(M+H)^+$
8-2		4 1-[3-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온	730.3

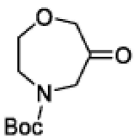
[1139] *중간체 71의 제조*: *tert*-부틸 6-메틸렌-1,4-옥사제판-4-카복실레이트

[1140] 

[1141] 71

[1142] 중간체 *tert*-부틸 6-메틸렌-1,4-옥사제판-4-카복실레이트를 다음과 같은 문헌 절차에 따라 합성하였다: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019, 29, 2405-2409.

[1143] *중간체 72의 제조* *tert*-부틸 6-옥소-1,4-옥사제판-4-카복실레이트

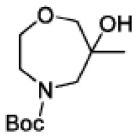
[1144] 

[1145] 72

[1146] 0℃에서, 물(40 mL) 및 THF(40 mL) 중 *tert*-부틸 6-메틸렌-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(6 g, 28.1 mmol)의 교반 용액에 메타페리오데이트나트륨(12.03 g, 56.3 mmol)을 첨가한 후 *tert*-부탄올(2 mL, 0.141 mmol) 중 사산화오스뮴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(석유 에테르/EtOAc = 30%)로 정제하여 표제 화합물 *tert*-부틸 6-옥소-1,4-

옥사제판-4-카복실레이트(2 g, 9.29 mmol, 수율: 33.0%)을 무색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 4.02 - 4.17 (m, 4 H), 3.91 (br d, J =3.78 Hz, 2 H), 3.70 (br s, 2 H) 1.45 (br s, 9 H).

[1147] *중간체 73 및 74의 제조: tert-부틸 6-하이드록시-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카복실레이트*

[1148] 

[1149] 73 이성질체-1

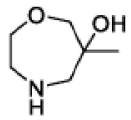
[1150] 74 이성질체-2

[1151] THF(150 mL) 중 *tert*-부틸 6-옥소-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(2.5 g, 11.61 mmol)의 교반 용액에 THF(46.5 mL, 46.5 mmol) 중 메틸마그네슘 클로라이드 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 퀜칭하고 에틸 아세테이트(2 x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 생성물을 수득하였다. 라세미 화합물을 SFC 키랄 분리로 정제하여 이성질체-1: *tert*-부틸 6-하이드록시-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(1 g, 4.32 mmol, 수율: 37.2%) 및 이성질체-2: *tert*-부틸 6-하이드록시-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(1g, 4.32 mmol, 수율: 37.2%)를 수득하였다. [방법; 컬럼/치수: CHIRALPAK™ IG(Daicel, Japan)(250 x 50)mm, 5 μm, CO_2%: 60%; 공용매%: MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아의 40%, 총 유량: 280.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 40℃, UV: 205 nm, RT = 4.15분(이성질체-1) & RT = 6.01분(이성질체-2)].

[1152] 이성질체-1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 4.60 - 4.66 (m, 1 H), 3.48 - 3.73 (m, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.02 - 1.15 (m, 3 H).

[1153] 이성질체-2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 4.57 -4.73 (m, 1 H), 3.49 - 3.77 (m, 3 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 3.06 - 3.25 (m, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.07-1.08 (m, 3 H).

[1154] *중간체 75 및 76의 제조: 6-메틸-1,4-옥사제판-6-올*

[1155] 

[1156] 75 이성질체-1

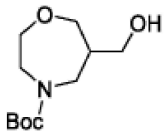
[1157] 76 이성질체-2

[1158] 중간체 75(이성질체-1): 아세토니트릴(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-하이드록시-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(중간체 73, 1g, 4.32 mmol)의 교반 용액에 HCl(디옥산 중 4 M)(5.40 mL, 21.62 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔과 함께 공증발시켜(2회) 6-메틸-1,4-옥사제판-6-올 하이드로클로라이드(550 mg, 3.28 mmol, 수율: 76%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 132.1 $[M+H]^+$.

[1159] 중간체 76(이성질체-2): 아세토니트릴(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-하이드록시-6-메틸-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(중간체 74, 1g, 4.32 mmol)의 교반 용액에 HCl(디옥산 중 4 M)(5.40 mL, 21.62 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔과 함께 공증발시켜(2회) 6-메틸-1,4-옥사제판-6-올 하이드로클로라이드(550 mg, 3.28 mmol, 수율: 76%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 132.2 $[M+H]^+$.

[1160] 중간체 75(이성질체-1)를 실시예 1-84, 1-108, 2-70, 및 2-74의 제조를 위해 사용하였다.

[1161] *중간체 77 및 78의 제조: tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카복실레이트*

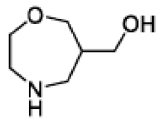
[1162] 

[1163] 77 이성질체-1

[1164] 78 이성질체-2

[1165] *tert*-부틸 6-메틸렌-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(1.2g, 5.63 mmol)의 빙냉 THF(15 mL) 용액에 THF(6.75 ml, 6.75 mmol) 중 보란 테트라하이드로푸란 착물 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0~10℃까지 냉각하고 3 N 수산화나트륨(17 mL) 및 30% 과산화수소(6 mL)로 순차적으로 처리하였다. 수득한 균질 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 헥산(45 mL)으로 처리하고 탄산칼륨으로 건조시켰다. 유기층을 침전물로부터 따라 내고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기층을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 라세미 화합물을 SFC 키랄 분리로 정제하여 이성질체-1(중간체 77): *tert*-부틸 6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(200 mg, 0.865 mmol, 수율: 15.37%; 피크 1), MS(ESI) m/z: 232.1 $[M+H]^+$ 및 이성질체-2(중간체 78): *tert*-부틸 6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(220 mg, 0.951 mmol, 수율: 16.91%; 피크 2), MS(ESI) m/z: 132.0 $[M-100]^+$를 수득하였다. [방법: 유량: 3 ml/분, 컬럼 명칭: CHIRALPAK™ IG(Daicel, Japan)(250 x 4.6)mm. 5 μm, 공용매: 30% Vial N° : LD8, 공용매 명칭: 암모니아 메탄올 0.2%, 주입량: 20 μl, 출구압: 100 bar, 온도: 40℃, 코멘트: SFC-3G-30%- 15MTS- 205 NM, t_R = 2.0분(이성질체-1) & t_R = 4.05분(이성질체-2)].

[1166] *중간체 79 및 80의 제조: (1,4-옥사제판-6-일)메탄올*

[1167] 

[1168] 79 이성질체-1

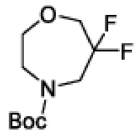
[1169] 80 이성질체-2

[1170] 중간체 79(이성질체-1): 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(중간체 77, 200 mg, 0.865 mmol)의 용액에 디옥산(0.026 ml, 0.865 mmol) 중 염산 4.0 M을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하고 CAN과 함께 공증발시켜 (1,4-옥사제판-6-일)메탄올 하이드로클로라이드(130 mg, 0.776 mmol, 수율: 90%)를 수득하였다. MS(ESI) m/z: 132.2 $[M+H]^+$.

[1171] 중간체 80(이성질체-2): 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(하이드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(중간체 78, 200 mg, 0.865 mmol)의 용액에 디옥산(0.026 ml, 0.865 mmol) 중 염산 4.0 M을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하고 CAN과 함께 공증발시켜 (1,4-옥사제판-6-일)메탄올 하이드로클로라이드(110 mg, 0.658 mmol, 수율: 76%)를 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 132.1 $[M+H]^+$.

[1172] 중간체 80(이성질체-2)을 실시예 1-88의 제조에 사용하였다.

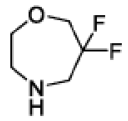
[1173] *중간체 81의 제조: tert-부틸 6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-카복실레이트*

[1174] 

[1175] 81

[1176] 0℃에서 DCM(4mL) 중 *tert*-부틸 6-옥소-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(200 mg, 0.929 mmol)의 교반 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드(0.982 mL, 7.43 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeOH로 0℃에서 조심스럽게 퀜칭한 후 물로 퀜칭하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 *tert*-부틸 6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(200 mg, 0.843 mmol, 수율: 91%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3.70 - 3.95 (m, 6 H), 3.46 - 3.57 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H).

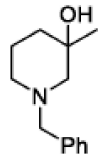
[1177] *중간체 82의 제조: 6,6-디플루오로-1,4-옥사제판*

[1178] 

[1179] 82

[1180] 0℃에서 아세토니트릴(3 mL) 중 *tert*-부틸 6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(200 mg, 0.843 mmol)의 교반 용액에 디옥산(0.256 mL, 8.43 mmol) 중 HCl 4 M을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔과 함께 공증발시켜 생성물 6,6-디플루오로-1,4-옥사제판(100 mg, 0.729 mmol, 수율: 87%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 138.0 $[M+H]^+$.

[1181] *중간체 83 및 84의 제조: 3-메틸피페리딘-3-올*

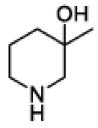
[1182] 

[1183] 83 이성질체-1

[1184] 84 이성질체-2

[1185] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 1-벤질피페리딘-3-온(2 g, 10.57 mmol)의 교반 용액에 디부틸 에테르(14.09 mL, 42.3 mmol) 중 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 천천히 퀜칭하고 에틸 아세테이트(150 mLx2)로 추출하였다. 유기층을 염수(약 200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 라세미 혼합물을 수득하였다. 라세미체 혼합물을 SFC 키랄 정제를 통해 정제하여 1-벤질-3-메틸피페리딘-3-올, 이성질체 1-중간체 83(0.57 g, 2.78 mmol, 수율: 26.3%) 및 이성질체-2-중간체 84(0.6 g, 2.92 mmol, 수율: 27.7%)를 수득하였다. [방법: 컬럼/치수: CHIRALPAK™ AD-H(Daicel, Japan)(250 x 30)mm, 5 μm, CO_2%: 80%; 공용매%: 메탄올 중 0.2% 암모니아의 20%, 총 유량: 130.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 40℃, UV: 220 nm, RT = 2.5분(이성질체-1) & 3.4분(이성질체-2)]. 이성질체-1: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.21 - 7.36 (m, 5 H), 4.16 (s, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 2 H), 2.29 - 2.48 (m, 1 H), 2.19 (br d, *J* = 10.20 Hz, 2 H), 2.02 (br d, *J* = 10.58 Hz, 1 H), 1.61 (br d, *J* = 3.78 Hz, 1 H), 1.23 - 1.53 (m, 3 H), 1.10 (s, 3 H). 이성질체-2: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.21 - 7.34 (m, 5 H), 4.16 (s, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 2.35 (br s, 1 H), 2.19 (br d, *J* = 10.58 Hz, 2 H), 2.02 (br d, *J* = 10.95 Hz, 1 H), 1.61 (br s, 1 H), 1.27 - 1.51 (m, 3 H), 1.10 (s, 3 H).

[1186] *중간체 85의 제조: 3-메틸피페리딘-3-올(이성질체-1)*

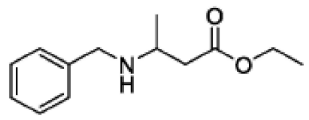
[1187] 

[1188] 85

[1189] MeOH(10 mL) 중 1-벤질-3-메틸피페리딘-3-올(중간체 83)(570 mg, 2.78 mmol)의 교반 용액을 3분 동안 질소로 퍼지하고 탄소 담지 팔라듐 10%(1182 mg, 1.111 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE™ (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 패드를 통해 여과하고 MeOH(20 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 증발시켜 3-메틸피페리딘-3-올(200 mg, 1.736 mmol, 수율: 62.5%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 116.2 $[M+H]^+$.

[1190] 중간체 85를 실시예 1-85, 1-89, 1-95, 및 2-72의 제조에 사용하였다.

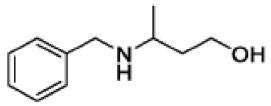
[1191] *중간체 86의 제조: 에틸 3-(벤질아미노)부타노에이트*

[1192] 

[1193] 86

[1194] 0℃에서 EtOH(25 mL) 중 벤질아민(5 g, 46.7 mmol)의 교반 용액에 96%의 *트랜스*에틸 크로토네이트(6.96 mL, 56.0 mmol)를 첨가하고 90℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 실온까지 냉각하고 감압하에 농축하여 휘발성 물질을 제거하였다. 미정제 잔류물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(2~5% 메탄올/DCM, 40 g 컬럼)를 통해 정제하여 목적 생성물 에틸 3-(벤질아미노)부타노에이트(7 g, 31.6 mmol, 수율: 67.8%)를 수득하였다. MS(ESI) m/z: 222.2 $[M+H]^+$.

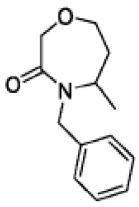
[1195] *중간체 87의 제조: 3-(벤질아미노)부탄-1-올*

[1196] 

[1197] 87

[1198] THF(100 mL) 중 LAH(1.831 g, 48.2 mmol)의 현탁액에 THF(100 mL) 중 메틸 3-(벤질아미노)부타노에이트(5 g, 24.12 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 소량의 포화 황산나트륨 수용액을 적가하여 0℃에서 반응을 퀜칭하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체 물질을 여과하여 제거하고 유기 용액을 농축하여 3-(벤질아미노)부탄-1-올(3.9 g, 13.05 mmol, 수율: 54.1%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.36 - 7.18 (m, 5H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.31 (m, 3H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.93 - 0.77 (m, 1H).

[1199] *중간체 88의 제조: 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판-3-온*

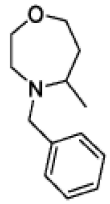
[1200] 

[1201] 88

[1202] 0℃에서 DCM(50 mL) 중 3-(벤질아미노)부탄-1-올(3 g, 16.74 mmol) 및 트리에틸아민(4.99 mL, 35.8 mmol)의 용액에 클로로아세틸 클로라이드(1.557 mL, 19.58 mmol)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수성 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 2-프로판올(20 mL)에 용해시키고, 수산화칼륨(0.66 g, 10 mmol)을 실온에서 용액에 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로

추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(헥산/에틸 아세테이트=100/0~1/1을 용출액으로 사용)로 정제하여 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판-3-온(2.6 g, 10.67 mmol, 수율: 63.8%)을 수득하였다. MS(ESI) m/z: 220.2 $[M+H]^+$.

[1203] *중간체 89 및 90의 제조: 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판*

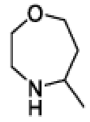
[1204] 

[1205] 89 이성질체-1

[1206] 90 이성질체-2

[1207] THF(48 mL) 중 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판-3-온(2.64 g, 12.04 mmol)의 용액에 THF(11.52 mL, 120 mmol) 중 보란 테트라하이드로푸란 착물 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올을 첨가하여 반응물을 퀜칭하고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류 오일을 메탄올(30 mL)에 용해시키고 1 M 수산화나트륨 수용액을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 실온까지 냉각하고, 물로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 라세미 화합물을 SFC 키랄 분리로 정제하여 연황색 액체로서 중간체 89(이성질체-1): 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판(350 mg, 1.7 mmol, 29.16%) 및 연황색 액체로서 중간체 90(이성질체-2): 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판(350 mg, 1.7 mmol, 29.16%)을 수득하였다. [방법 컬럼 명칭: CHIRALPAK™ IG(Daicel, Japan)(250 x 4.6)mm, 5 μm, 공용매 명칭: 메탄올 중 0.2% 암모니아, 유량: 3 ml/분, 공용매%: 10%, 배압: 100, 이성질체-1(RT = 3.07분) & 이성질체-2 (RT = 3.81분)] MS(ESI) m/z: 206.2 $[M+H]^+$.

[1208] *중간체 91 및 92의 제조: 5-메틸-1,4-옥사제판*

[1209] 

[1210] 91 이성질체-1

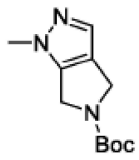
[1211] 92 이성질체-2

[1212] 중간체 91(이성질체-1): 1,2-디클로로에탄(5 mL) 중 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판(350 mg, 1.705 mmol)의 교반 용액에 1-클로로에틸 클로로포메이트(2437 mg, 17.05 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 완전히 농축하였다. 미정제 혼합물을 MeOH(5 mL)에 재용해시키고 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 완전히 농축하여 5-메틸-1,4-옥사제판(150 mg, 1.302 mmol, 수율: 76%)을 점착성 액체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 116.2 [M+H]+.

[1213] 중간체 92 (이성질체-2): 1,2-디클로로에탄(5 mL) 중 4-벤질-5-메틸-1,4-옥사제판(350 mg, 1.705 mmol)의 교반 용액에 1-클로로에틸 클로로포메이트(2437 mg, 17.05 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 완전히 농축하였다. 미정제물을 MeOH(5 mL)에 용해시키고 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 완전히 농축하여 5-메틸-1,4-옥사제판(140 mg, 1.216 mmol, 수율: 71.3 %)을 점착성 액체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 116.1 [M+H]+.

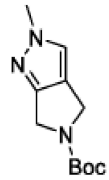
[1214] 중간체 91(이성질체-1)을 실시예 1-93 및 1-96의 제조에 사용하였다.

[1215] *중간체 93 및 94의 제조: tert-부틸 1-메틸-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카복실레이트 및 tert-부틸 2-메틸-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카복실레이트*



[1216]

[1217] 93



[1218]

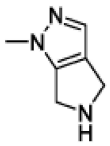
[1219] 94

[1220] DMF(20 mL) 중 4,6-디하이드로-1h-피롤로[3,4-c]피라졸-5-카복실산 *tert*-부틸 에스터(2 g, 9.56 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘(6.23 g, 19.12 mmol) 및 요오도메탄(1.195 mL, 19.12 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(50 x3)로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 위치이성질체 혼합물을 수득하였다. 위치이성질체 혼합물은 SFC[조건 컬럼/치수: CHIRALPAK™ OZ-H(Daicel, Japan)(250 x 30)mm, 5 μm, CO_2%: 90%; 공용매%: ACN:MEOH(50:50) 중 5 mM 아세트산암모늄의 10%, 총 유량: 150.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 40℃, UV: 220 nm]로 분리하여 위치이성질체-1(중간체 93)(t_R = 3분)(0.2 g, 0.896 mmol, 수율: 9.37%), 위치이성질체-2(중간체 94)(t_R = 4.37분)(0.8 g, 3.58 mmol, 수율: 37.5%, 위치이성질체-2)를 수득하였다.

[1221] 중간체 93, tert-부틸 1-메틸-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카복실레이트: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.62 - 4.30 (m, 4H), 3.84 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 2.5 Hz, 9H).

[1222] 중간체 94, *tert*-부틸 2-메틸-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카복실레이트: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.22 - 7.04 (m, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.53 (d, J = 2.0 Hz, 9H).

[1223] *중간체 95의 제조: 1-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피롤[3,4-c]피라졸*

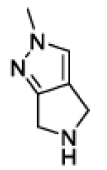


[1224]

[1225] 95

[1226] 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 *tert*-부틸 1-메틸-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카복실레이트(100 mg, 0.448 mmol)의 교반 용액에 HCl(디옥산 중 4 M)(1.120 mL, 4.48 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 1-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피롤[3,4-c]피라졸 하이드로클로라이드 염(50 mg, 0.406 mmol, 수율: 91%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 124.1 [M+H]+.

[1227] *중간체 96의 제조: 2-메틸-2,4,5,6-테트라하이드로피롤[3,4-c]피라졸*

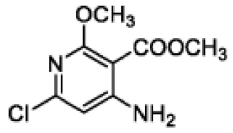


[1228]

[1229] 96

[1230] 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 *tert*-부틸 2-메틸-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카복실레이트(100 mg, 0.448 mmol)의 교반 용액에 HCl(디옥산 중 4 M)(1.120 mL, 4.48 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 2-메틸-2,4,5,6-테트라하이드로피롤[3,4-c]피라졸 하이드로클로라이드 염(45 mg, 0.365 mmol, 수율: 82 %)을 무색 액체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 124.2 [M+H]+.

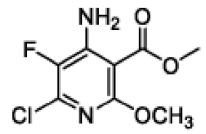
[1231] *중간체 97의 제조: 메틸 4-아미노-6-클로로-2-메톡시피리딘-3-카복실레이트*

[1232] 

[1233] 97

[1234] MeOH(450 mL) 중 6-클로로-3-요오도-2-메톡시피리딘-4-아민(WO 2010/093849 및 WO 2022/040267에 기술된 바와 같이 제조)(25 g, 88 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(36.7 mL, 264 mmol) 및 dppf(4.87 g, 8.79 mmol)를 첨가한 후 팔라듐(II) 아세테이트(0.986 g, 4.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 5분 동안 퍼지하고, 반응 혼합물을 오토클레이브에서 60℃, CO 가스 압력 2.5 kg에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 CELITE™(Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 패드를 통해 여과하고 패드를 메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g 실리카겔 컬럼 사용, 30~35% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 메틸 4-아미노-6-클로로-2-메톡시피리딘-3-카복실레이트(16 g, 73.9 mmol, 수율: 84%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 217.1 $[M+H]^+$.

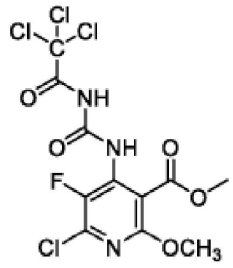
[1235] *중간체 98의 제조: 메틸 4-아미노-6-클로로-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-카복실레이트*

[1236] 

[1237] 98

[1238] ACN(400 mL) 중 메틸 4-아미노-6-클로로-2-메톡시피리딘-3-카복실레이트(19 g, 88 mmol)의 교반 용액에 SELECTFLUOR™(Air Products, Allentown, PA)(1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트))(31.1 g, 88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(120 g 실리카겔 컬럼, 0~10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 메틸 4-아미노-6-클로로-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-카복실레이트(3 g, 11.95 mmol, 수율: 13.62%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 235.1 $[M+H]^+$.

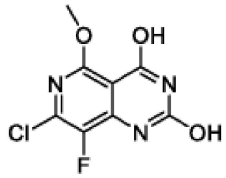
[1239] *중간체 99: 메틸 6-클로로-5-플루오로-2-메톡시-4-{[(2,2,2-트리클로로아세틸)카바모일]아미노}피리딘-3-카복실레이트*

[1240] 

[1241] 99

[1242] THF(150 mL) 중 메틸 4-아미노-6-클로로-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-카복실레이트(9.5 g, 40.5 mmol)의 교반 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트(6.28 mL, 52.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 메틸 6-클로로-5-플루오로-2-메톡시-4-{[(2,2,2-트리클로로아세틸)카바모일]아미노}피리딘-3-카복실레이트(17.84 g, 40.5 mmol, 수율: 100%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 424.1 $[M+H]^+$.

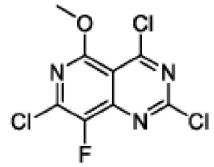
[1243] *중간체 100의 제조: 7-클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올*

[1244] 

[1245] 100

[1246] MeOH(200 mL) 중 메틸 6-클로로-5-플루오로-2-메톡시-4-{[(2,2,2-트리클로로아세틸)카바모일]아미노}피리딘-3-카복실레이트(16 g, 37.8 mmol)의 교반 용액에 7 N 암모니아 용액(270 mL, 1891 mmol, 메탄올)을 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 메탄올(200 mL)로 세척하고 진공 건조하여 7-클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올(9 g, 36.3 mmol, 수율: 96%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 246.1 $[M+H]^+$.

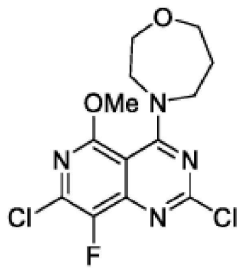
[1247] *중간체 101의 제조: 2,4,7-트리클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘*

[1248] 

[1249] 101

[1250] $POCl_3$(133 mL, 1425 mmol)에 이어 DIPEA(24.89 mL, 143 mmol)를 7-클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올(7 g, 28.5 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에서 용해시켰다. 이를 냉각된 포화 중탄산나트륨 용액에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 2,4,7-트리클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘(8.05 g, 28.5 mmol, 수율: 100%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 284.0 $[M+H]^+$.

[1251] *중간체 102의 제조: 4-{2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3- d] 피리미딘-4-일}-1,4-옥사제판*

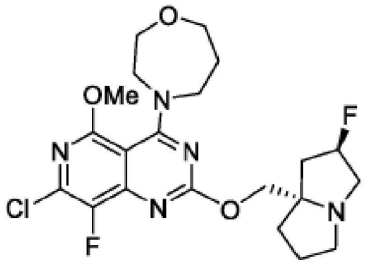
[1252] 

[1253] 102

[1254] -40℃에서 DCM(20 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘(1.5 g, 5.31 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(1.85 mL, 10.62 mmol)를 첨가한 후 1,4-옥사제판(0.537 g, 5.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 천천히 이르도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 처리하고 DCM으로 추출하

였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼, 50~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 4-{2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일}-1,4-옥사제판(1.2 g, 3.46 mmol, 수율: 65.1%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 347.0 $[M+H]^+$.

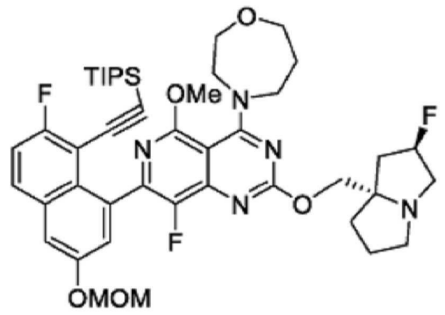
[1255] *중간체 103의 제조: (2R,7aS)-7a-({[7-클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일]옥시}메틸)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진*

[1256] 

[1257] 103

[1258] THF(5 mL) 중 [(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메탄올(220 mg, 1.383 mmol) 및 4-{2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일}-1,4-옥사제판(400 mg, 1.152 mmol)의 용액에 LiHMDS(THF 중 1 M)(3.46 mL, 3.46 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 CombiFlash 크로마토그래피(24 g REDISEP™ 컬럼(Teledyne ISCO, Lincoln, NE), 80~100% EtOAc - 석유 에테르)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*2R,7aS*)-7a-({[7-클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일]옥시}메틸)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(400 mg, 0.851 mmol, 수율: 73.9%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 470.1 $(M+H)^+$.

[1259] *중간체 104의 제조: (2R,7aS)-2-플루오로-7a-[({8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-헥사하이드로-1H-피롤리진*

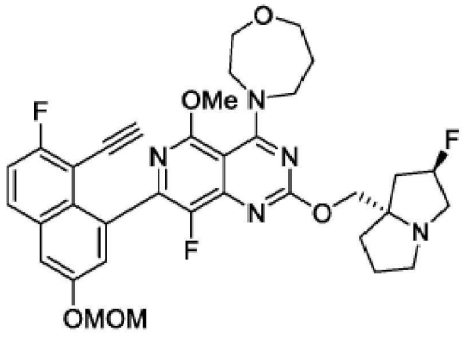
[1260] 

[1261] 104

[1262] 물(3.5 mL) 및 1,4-디옥산(11 mL) 중 (*2R,7aS*)-7a-({[7-클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일]옥시}메틸)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(400 mg, 0.851 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(436 mg, 0.851 mmol) 및 Cs_2CO_3(832 mg, 2.55 mmol)을 첨가한 후 $PdCl_2$(dppf)(62.3 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 N_2로 퍼지하고 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 105℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼 사용, 50~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)로 정제하여 (*2R,7aS*)-2-플루오로-7a-[({8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-

{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-헥사하이드로-1H-피롤리진(220 mg, 0.268 mmol, 수율: 31.5%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 820.3 $[M+H]^+$.

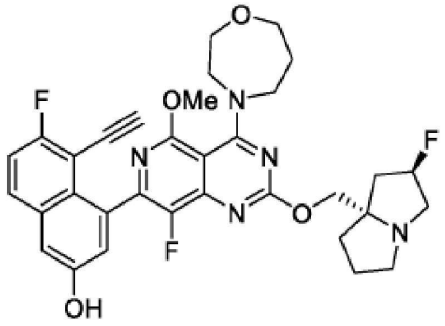
[1263] *중간체 105의 제조: (2R,7aS)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진*

[1264] 

[1265] 105

[1266] DMF(3 mL) 중 (*2R,7aS*)-2-플루오로-7a-[({8-플루오로-7-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐}나프탈렌-1-일]-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-헥사하이드로-1H-피롤리진(220 mg, 0.268 mmol)의 교반 용액에 CsF(408 mg, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (*2R,7aS*)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(130 mg, 0.196 mmol, 수율: 73.0%)을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 664.3 $[M+H]^+$.

[1267] *실시예 9-1: 4-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

[1268] 

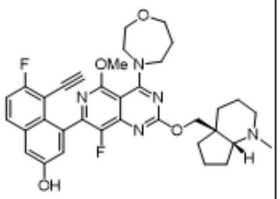
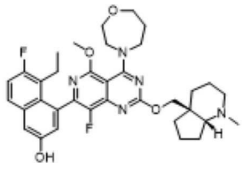
[1269] 9-1

[1270] 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 (2*R*,7a*S*)-7a-[({7-[8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일]-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진(130 mg, 0.196 mmol)의 교반 용액에 4N HCl(2 mL, 1,4-디옥산 중 65.8 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 이어서, 미정제 잔류물을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고 과량의 TEA(1 mL)를 첨가하고 감압하에 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 미정제 화합물을 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: YMC Triart exrs C18(250 mm x 20 mm) 5 ID; 이동상 A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄-pH 9.5; 이동상 B: 아세토니트릴:MeOH(1:1); 온도: 50℃; 구배: 17분에 걸쳐 50~100% B; 유량: 19 ml/분]로 정제하여 4-(2-{[(*2R,7aS*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(27 mg, 0.042 mmol, 수율: 21.36%)을 수

득하였다. MS(ESI) m/z: 620.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.92 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (br s, 5H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H).

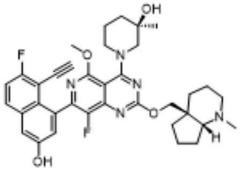
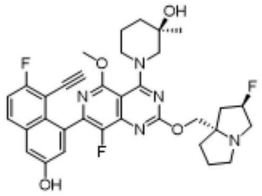
[1271] 표 6의 화합물은 적절한 출발 물질로부터 실시예 9-1에 대해 기술된 절차에 따라 제조되었다.

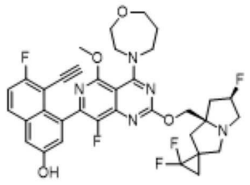
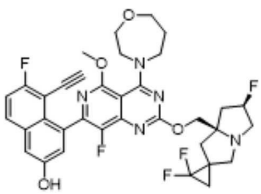
표 6

#	구조	IUPAC	LCMS $(M+H)^+$	^1H NMR
9-2		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	630.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.06 - 8.88 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 9H), 3.73 (dt, J = 6.7, 3.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 4H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 1H).
9-3		4-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올	634.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.94 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 11H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m,7H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1272]

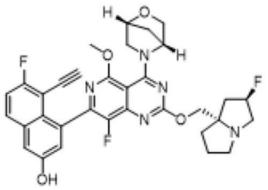
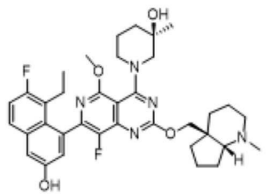
[1273]

9-4		(3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	644.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.34 - 9.97 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 3H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.64 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.45 (m, 12H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 3H).
9-5		(3*R*)-1-(2-{[(2*R*,7a*S*)-2-플루오로-헥사하이드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	634.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.40 - 9.86 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 3H), 3.68 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 3H).

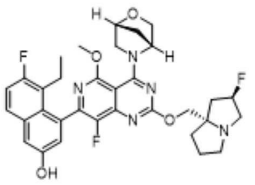
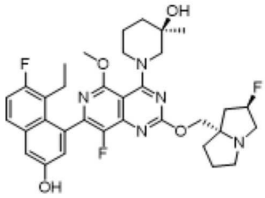
9-6	 부분입체이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	682.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.19 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 5.52 - 5.30 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 9H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.49 (m, 2H).
9-7	 부분입체이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)-2-(((6'*R*,7a'*R*)-2,2,6'-트리플루오로디하이드로-1'H,3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진]-7a'(5'H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	682.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.48 - 5.25 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 5H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (br s, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 4H),1.68 - 1.44 (m, 2H).

[1274]

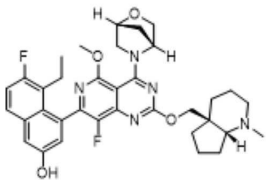
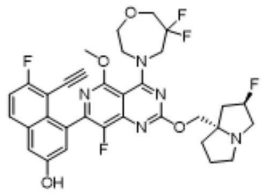
[1275]

9-8		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.17-10.14 (m, 1H) 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 5H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.92 - 1.69 (m, 5H).
9-9		(*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	648.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.94 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.39 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 5H), 2.03 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.34 (m, 12H), 1.12 - 1.00 (m, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 3H)

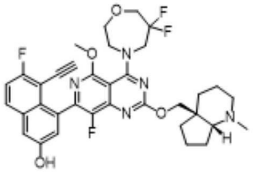
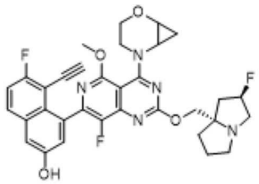
[1276]

9-10		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올	622.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.36 - 9.94 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 6.90 (m, 1H), 5.47 - 5.13 (m,1H), 4.71 (br s, 1H), 4.32 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.84 (m, 5H), 3.50 - 3.21 (m, 5H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.46 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.76 (m, 5H), 0.83 - 0.78 (m, 3H).
9-11		(*R*)-1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	638.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.92 (s, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.50 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.64 (br s, 3H), 1.12 - 0.97 (m, 3H), 0.87 - 0.73 (m, 4H).

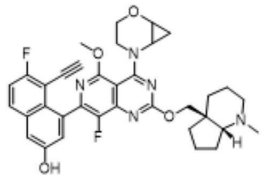
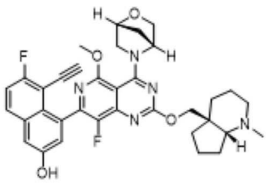
[1277]

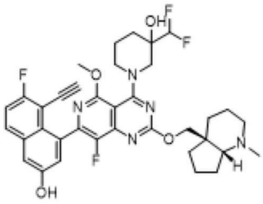
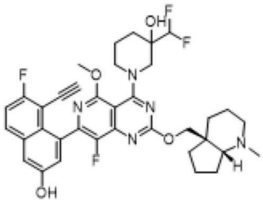
9-12		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에틸-6-플루오로나프탈렌-2-올	632.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.92 - 9.91 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 6.93 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 5H), 3.88 - 3.87 (m, 3H), 3.50 - 3.20 (m, 2H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 4H), 1.91 - 133 (m, 14H), 0.83 - 0.78 (m, 3H).
9-13		4-(4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	656.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 7H), 3.93 - 3.91 (m, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.89 (br s, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 3H).

[1278]

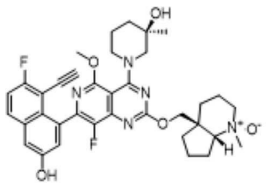
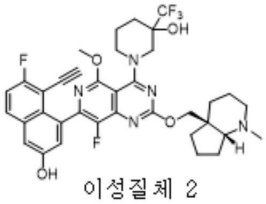
9-14		4-(4-(6,6-디플루오로-1,4-옥사제판-4-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	666.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 3.96 (m, 4H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.27 -2.21 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 8H), 1.48 - 1.33 (m, 1H).
9-15		4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.46 (td, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 3H), 3.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 0.97 - 0.70 (m, 2H) (부분입체이성질체 혼합물)

[1279]

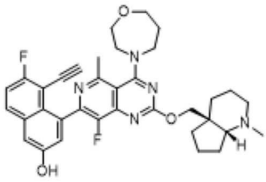
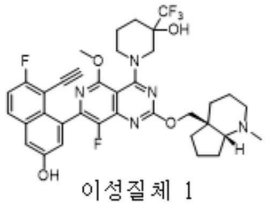
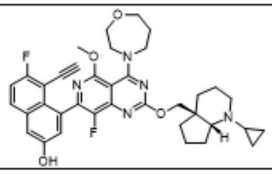
9-16		4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (br s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.82 - 3.63 (m, 4H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.49 (m, 8H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.96 - 0.68 (m, 2H) (부분입체이성질체 혼합물)
9-17		4-(4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	628.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.21 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 -7.16 (m, 1H), 4.59 -4.38 (m, 3H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.51 - 3.45 (m, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 2.05 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.47 (m, 10H).

9-18	 이성질체 1	3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올	680.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.28 - 10.10 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 1H), 5.83 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.28 (m, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.77 - 3.49 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.22 (br s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 9H), 1.47 - 1.35 (m, 1H).
9-19	 이성질체 2	3-(디플루오로메틸)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3-올	680.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.08 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 1H), 5.85 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.24 (m, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 4H), 3.79 - 3.48 (m, 2H), 3.10 -3.02 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.46 (m, 9H), 1.45 - 1.30 (m, 1H).

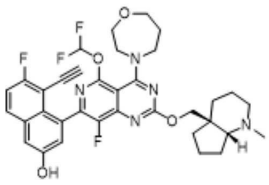
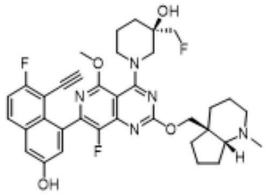
[1280]

9-20		(4a*S*,7a*R*)-4a-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((*R*)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)-1-메틸옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드	660.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.52 - 10.11 (brs, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.82 - 5.14 (m, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 5H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.16 - 2.95 (m, 4H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.16 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.31 (m, 11H), 1.17 - 0.95 (m, 3H).
9-21	 이성질체 2	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	698.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.19 (br s, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 1H), 6.39 - 5.92 (m, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 5H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.78 - 1.51 (m, 9H), 1.48 - 1.35 (m, 1H).

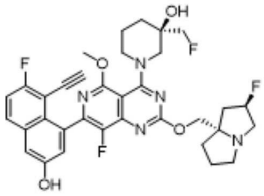
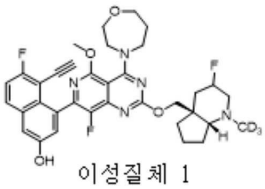
[1281]

9-22		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메틸-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	614.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.5 - 9.8 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.58 (m, 5H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.46 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.1 - 2.0 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.36 (m, 9H).
9-23	 이성질체 1	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	698.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.19 (br s, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.14 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 5H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.72 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.75 - 1.48 (m, 9H), 1.45 - 1.33 (m, 1H).
9-24		4-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-시클로프로필옥타하이드로-	655.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.21 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H),

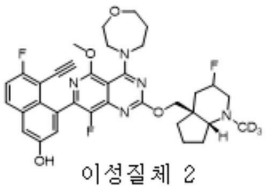
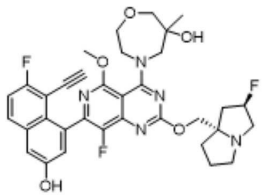
[1282]

		4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-8-플루오로-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올		7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 9H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.64- 2.53 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.73 (dt, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.27 (m, 8H), 0.52 - 0.04 (m, 4H).
9-25		4-(5-(디플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	666.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.25 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 71.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 6H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 7H), 1.45 - 1.35 (m, 1H).
9-26		(*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-	662.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.08 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.06 -

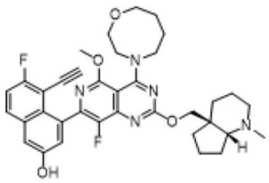
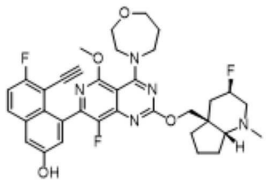
[1283]

		(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올		4.98 (m, 1H), 4.51 - 4.08 (m, 5H), 4.05 (s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.71 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 4H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.48 (m, 11H), 1.46 - 1.36 (m, 1H).
9-27		(*R*)-1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(플루오로메틸)피페리딘-3-올	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.18 - 10.13 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.45 - 4.02 (m, 5H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.55 (m, 6H).
9-28	 이성질체 1	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]	651.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.14 (s, 1H), 7.97 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.70 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H),

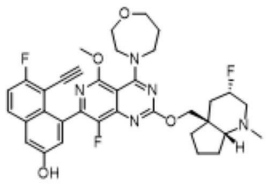
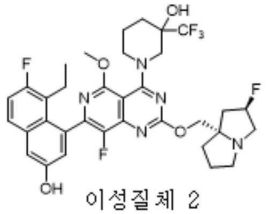
[1284]

		피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올		4.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 5H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.53 (m, 8H).
9-29	 이성질체 2	5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	651.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.16 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.67 (m, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 10H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.43 (m, 8H).
9-30		4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[	650.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.37 (brs, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.44 - 4.93 (m, 2H), 4.17 - 3.87 (m, 9H), 3.75 - 3.58 (m, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.20 -

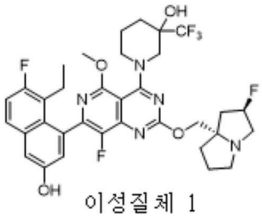
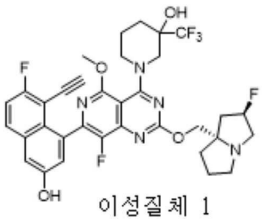
[1285]

		4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올		1.95 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.15 - 0.93 (m, 3H).
9-31		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사조칸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	645.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.23 - 10.10 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.48 (m, 8H), 1.44 - 1.34 (m, 1H).
9-32		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*R*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-	649.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.12 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.68 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 10H), 3.81 -3.69 (m, 2H), 2.60

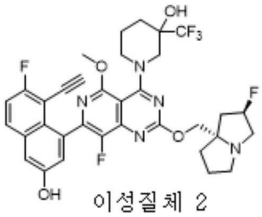
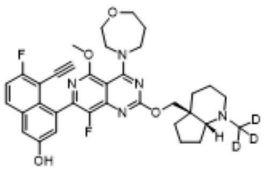
[1286]

		(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올		- 2.72 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.54 (m, 8H).
9-33		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((3*S*,4a*S*,7a*R*)-3-플루오로-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-5-메톡시-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	649.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.96 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.66 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 10H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.48 (m, 8H).
9-34	 이성질체 2	1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로	692.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.00 - 9.87 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 1H), 6.15 - 5.93 (m, 1H), 5.42 - 5.14 (m,1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (br dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.92 -

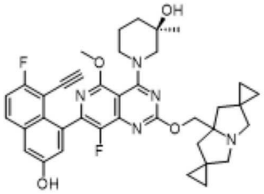
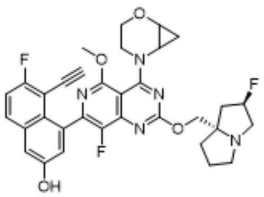
[1287]

		메틸)피페리딘-3-올		2.79 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.63 (m, 6H), 0.82 - 0.76 (m, 3H).
9-35	 이성질체 1	1-(7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	692.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.01 - 9.84 (m, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.9, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 6.13 - 5.98 (m, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 3.09 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.94 - 1.66 (m, 6H), 0.85 - 0.71 (m, 3H).
9-36	 이성질체 1	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로	688.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.23 - 10.10 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 5H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.93 - 1.67 (m, 6H).

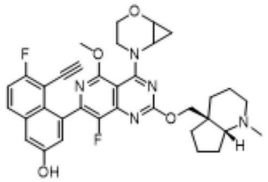
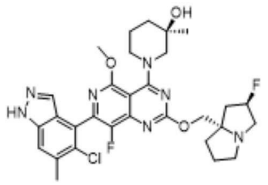
[1288]

		메틸)피페리딘-3-올		
9-37	 이성질체 2	1-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-올	688.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.27 - 10.07 (brs, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 6.35 - 6.05 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 4H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.63 (m, 6H).
9-38		5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-(메틸-d3)옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(1,4-옥사제판-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올	631.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.15 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92 - 3.80 (m, 6H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m,1H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 7H), 1.42 - 1.39 (m, 1H).

[1289]

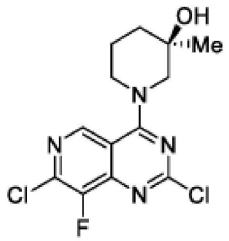
9-39		(*R*)-1-(2-((1'H,3'H,5'H-디스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-시클로프로판]-7a'(7'H)-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	668.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.74 - 9.55 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 3H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 0.60 - 0.43 (m, 8H).
9-40		4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.26 - 10.05 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.27 - 4.00 (m, 4H), 3.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.84 - 3.64 (m, 3H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 0.96 - 0.63 (m, 2H).

[1290]

9-41		4-(4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올	628.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.13 (br s, 1H), 7.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.62 (m, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.1- 3.2 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.1- 2.2 (m, 4H),1.83 - 1.55 (m, 2H), 1.5- 1.6 (m, 8H), 0.9 -0.6 (m, 2H).
9-42		(3*R*)-1-(7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	614.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 13.29 (br s, 1H), 7.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 4H), 3.82 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.17 -2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

[1291]

[1292] *중간체 106의 제조: (R)-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올*

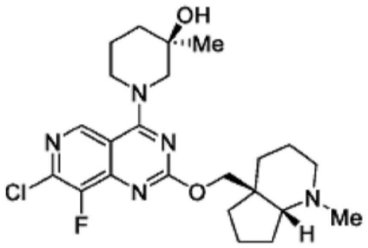


[1293]

[1294] 0℃에서 DCM(24 mL) 중 상용 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1.5 g, 5.9 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(5.2 mL, 30 mmol)를 첨가한 후 DCM(6 mL) 중 용액으로서 *(R)*-3-메틸피페리딘-3-올(684 mg, 5.9 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 0~50% 에틸 아세테이트/헥산 사용)로 정제하여 *(R)*-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.61 g, 4.8 mmol, 수율: 82%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 332.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.08 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.36 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.69

(m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 3H).

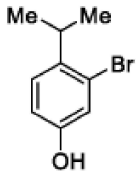
[1295] *중간체 107의 제조: (R)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올*



[1296]

[1297] 0℃에서 THF(12 mL) 중 *(R)*-1-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.61 g, 4.9 mmol) 및 ((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(864 mg, 5.1 mmol)의 교반 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(12.2 mL, THF 중 1 M, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 서서히 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 수성 NH_4Cl로 분배하고, 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼, A = MeOH DCM 중 10% 7 N NH_3, B = DCM인 0~20% A:B 사용)로 정제하여 (*R*)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.462 g, 3.15 mmol, 수율: 65%)을 황색 솜털형 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 464.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.99 - 8.83 (m, 1H), 4.49 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.33 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.13 - 1.63 (m, 14H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

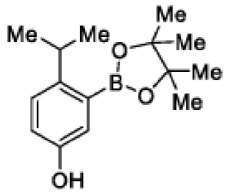
[1298] *중간체 108의 제조: 3-브로모-4-이소프로필페놀*



[1299]

[1300] 2-드램 바이알을 이소부티르산(0.136 mL, 1.500 mmol) 및 *N*-하이드록시프탈이미드(306 mg, 1.875 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하고 내용물을 무수 THF(0.75 mL)에 희석하였다. 이 용액에 *N,N'*-디이소프로필카보디이미드(0.260 mL, 1.650 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 두 번째 2-드램 바이알을 염화니켈 헥사하이드레이트(95 mg, 0.400 mmol), 2,2-비피리딘(62.5 mg), 및 3-브로모-4-요오드페놀(299 mg, 1.000 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하고 내용물을 무수 NMP(3.75 mL)에 희석하였다. 내용물을 균질해질 때까지 교반하였다. 교반 막대가 장착된 5 mL ElectraSyn 2.0(IKA Works, Inc., Wilmington, NC) 바이알에 질산은(85 mg, 0.500 mmol)을 채웠다. 바이알을 마그네슘 양극 및 격자형 유리질 탄소 음극이 장착된 ElectraSyn 2.0 캡으로 밀봉하였다. 바이알을 질소로 3번 퍼지하고 불활성 분위기에 두었다. 산 출발 물질 및 니켈 촉매를 함유한 두 용액을 합하여 시린지를 통해 밀봉된 ElectraSyn 바이알에 첨가하였다. 내용물을 30 mA에서 3.0 F/mol로 전기 분해하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물 사이에 분배하였다. 수성 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 0~5% 에틸 아세테이트/헥산 사용)로 정제하여 3-브로모-4-이소프로필페놀(24 mg, 0.110 mmol, 수율: 11%)을 투명 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 6H).

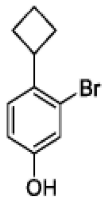
[1301] *중간체 109의 제조: 4-이소프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀*



[1302]

[1303] 2-드램 바이알을 3-브로모-4-이소프로필페놀(12.1 mg, 0.056 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(28.3 mg, 0.112 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(4.1 mg, 0.006 mmol), 및 아세트산칼륨(16.4 mg, 0.167 mmol)으로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하였다. 바이알의 내용물을 1,4-디옥산(0.279 mL)에 희석하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반되도록 하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 생성된 여과액을 농축하여 미정제 생성물을 암갈색 페이스트로서 수득하였다. 4-이소프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 함유 미정제 물질(미정제물 40 mg, 순도: 약 35%, 수율: 96%)을 임의의 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.21 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 1.36 (s, 12H), 1.24 - 1.21 (m, 6H).

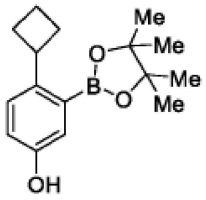
[1304] *중간체 110의 제조: 3-브로모-4-시클로부틸페놀*



[1305]

[1306] 2-드램 바이알을 시클로부탄카복실산(150 mg, 1.500 mmol) 및 *N*-하이드록시프탈이미드(306 mg, 1.875 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하고 내용물을 무수 THF(0.75 mL)에 희석하였다. 이 용액에 *N,N'*-디이소프로필카보디이미드(0.260 mL, 1.650 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 두 번째 2-드램 바이알을 염화니켈 헥사하이드레이트(95 mg, 0.400 mmol), 2,2'-비피리딘(62.5 mg), 및 3-브로모-4-요오드페놀(299 mg, 1.000 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하고 내용물을 무수 NMP(3.75 mL)에 희석하였다. 내용물을 균질해질 때까지 교반하였다. 교반 막대가 장착된 5 mL IKA ElectraSyn 2.0 바이알에 질산은(85 mg, 0.500 mmol)을 채웠다. 바이알을 마그네슘 양극 및 격자형 유리질 탄소 음극이 장착된 IKA ElectraSyn 2.0 캡으로 밀봉하였다. 바이알을 질소로 3번 퍼지하고 불활성 분위기에 두었다. 산 출발 물질 및 니켈 촉매를 함유한 두 용액을 합하여 시린지를 통해 밀봉된 electrasyn 바이알에 첨가하였다. 내용물을 30 mA에서 3.0 F/mol로 전기 분해하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물 사이에 분배하였다. 수성 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 0~5% 에틸 아세테이트/헥산 사용)로 정제하여 3-브로모-4-시클로부틸페놀(28 mg, 0.123 mmol, 수율: 12%)을 투명 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 1H), 2.47 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H).

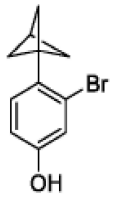
[1307] *중간체 111의 제조: 4-시클로부틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀*



[1308]

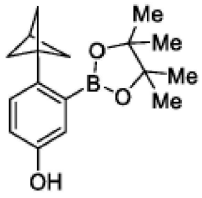
[1309] 2-드램 바이알을 3-브로모-4-시클로부틸페놀(20.0 mg, 0.078 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(39.5 mg, 0.156 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(5.7 mg, 0.008 mmol), 및 아세트산칼륨(22.9 mg, 0.233 mmol)으로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하였다. 바이알의 내용물을 1,4-디옥산(0.4 mL)에 희석하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반되도록 하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 생성된 여과액을 농축하여 미정제 생성물을 암갈색 페이스트로서 수득하였다. 4-시클로부틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 함유 미정제 물질(미정제물 50 mg, 순도: 약 40%, 수율: 85%)을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[1310] *중간체 112의 제조: 4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-브로모페놀*

[1311] 

[1312] 2-드램 바이알을 비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산(100 mg, 0.892 mmol) 및 *N*-하이드록시프탈이미드(182 mg, 1.115 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하고 내용물을 무수 THF(0.75 mL)에 희석하였다. 이 용액에 *N,N'*-디이소프로필카보디이미드(0.154 mL, 0.891 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 두 번째 2-드램 바이알을 염화니켈 헥사하이드레이트(42.2 mg, 0.178 mmol), 2,2-비피리딘(27.9 mg), 및 3-브로모-4-요오드페놀(400 mg, 1.338 mmol)로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하고 내용물을 무수 NMP(3.75 mL)에 희석하였다. 내용물을 균질해질 때까지 교반하였다. 교반 막대가 장착된 5 mL IKA ElectraSyn 2.0 바이알에 질산은(76 mg, 0.446 mmol)을 채웠다. 바이알을 마그네슘 양극 및 격자형 유리질 탄소 음극이 장착된 IKA ElectraSyn 2.0 캡으로 밀봉하였다. 바이알을 질소로 3번 퍼지하고 불활성 분위기에 두었다. 산 출발 물질 및 니켈 촉매를 함유한 두 용액을 합하여 시린지를 통해 밀봉된 electrasyn 바이알에 첨가하였다. 내용물을 30 mA에서 3.0 F/mol로 전기 분해하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물 사이에 분배하였다. 수성 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 0~5% 에틸 아세테이트/헥산 사용)로 정제하여 4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-브로모페놀(38 mg, 0.161 mmol, 수율: 18%)을 투명 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.26 (s, 6H).

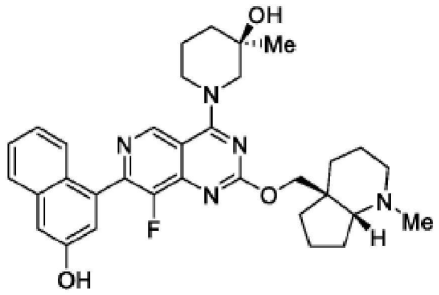
[1313] *중간체 113의 제조: 4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀*

[1314] 

[1315] 2-드램 바이알을 4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-브로모페놀(38 mg, 0.159 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(50.4 mg, 0.199 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(11.6 mg, 0.016 mmol), 및 아세트산칼륨(46.8 mg, 0.477 mmol)으로 채웠다. 바이알을 밀봉하고 질소로 퍼지하였다. 바이알의 내용물을 1,4-디옥산(0.795 mL)에 희석하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반되도록 하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 생성된 여과액을 농축하여 미정제 생성물을 암갈색 페이스트로서 수득하였다. 4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 함유 미정제 물질(미정제물 37 mg, 수율: 81%)을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.17 - 6.97 (m, 2H), 6.77 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.30 (s, 12H).

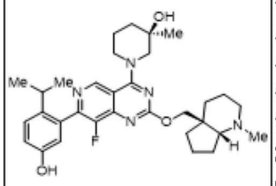
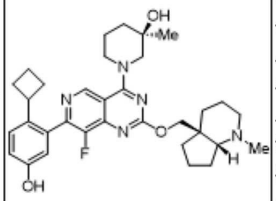
[1316] *실시예 10-1*

[1317] *(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올*

[1318] 

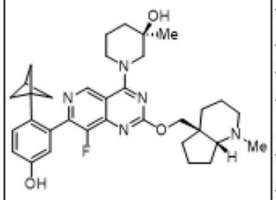
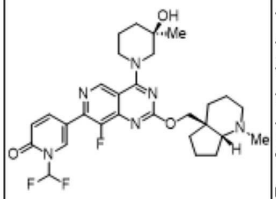
[1319] 교반 막대가 장착된 1-드램 바이알에 (*R*)-1-(7-클로로-8-플루오로-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(20 mg, 0.043 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(14 mg, 0.052 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(3.2 mg, 0.004 mmol), 및 탄산나트륨 일수화물(16 mg, 0.130 mmol)을 고체로 직접 첨가하였다. 바이알을 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 캡으로 밀봉하고 질소로 3회 퍼지하였다. 내용물을 1,4-디옥산(0.345 mL) 및 물(0.086 mL)에 희석하고 생성된 현탁액을 90℃까지 가온되도록 하고 밤새 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물에 분배한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 미정제 물질을 다음과 같은 조건: 컬럼: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃. 이동상 A: 아세토니트릴/물(5:95)(10 mM 아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 아세토니트릴/물(95:5)(10 mM 아세트산암모늄 함유); 구배 = 0(최소)~15% B, 20~55% B, 20.1~100% B, 24~100% B으로 분취용 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 분획 수집은 MS (ESI +)에 의해 유발되었다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발을 통해 건조시켜 (3*R*)-1-(2-{[(4a*S*,7a*R*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(11.9 mg, 0.021 mmol, 48%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 572.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.42 -4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.43 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.36 (m, 12H), 1.19 (s, 3H).

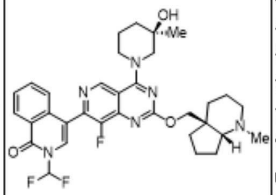
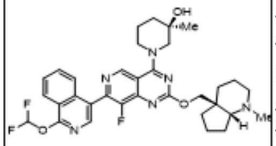
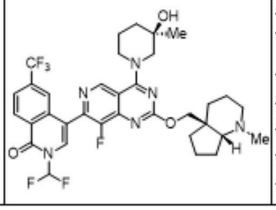
표 7

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
10-2		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[5-하이드록시-2-(프로판-2-일)페닐]피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	564.2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.15 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.74 - 3.39 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 4H), 2.25 - 1.32 (m, 14H), 1.22 - 0.86 (m, 8H)
10-3		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-시클로부틸-5-하이드록시페닐)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	576.2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.23 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 1.57 (m, 19H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)

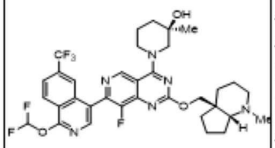
[1320]

[1321]

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
10-4		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-{비시클로[1.1.1]펜탄-1-일}-5-하이드록시페닐)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	588.3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.27 - 9.16 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 3H), 2.38 - 1.69 (m, 12H), 1.69 - 1.66 (m, 6H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 3H)
10-5		5-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-(디플루오로메틸)-1,2-디하이드로피리딘-2-온	573.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.13 - 7.84 (m, 1H), 6.75 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.59 (m, 11H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)

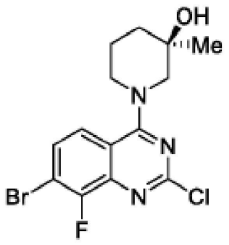
#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
10-6		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-2-(디플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-1-온	623.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.36 - 9.30 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.25 - 7.94 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.47 - 4.05 (m, 3H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 3H), 2.31 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.59 (m, 10H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.19 (s, 3H)
10-7		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[1-(디플루오로메톡시)이소퀴놀린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	623.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9.41 - 9.27 (m, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.21 - 7.80 (m, 4H), 4.70 - 4.04 (m, 4H), 4.00 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.33 - 1.58 (m, 15H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.19 (s, 3H)
10-8		4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-4-[(3R)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-	691.2	

[1322]

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
		일]피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-2-(디플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-1-온		
10-9		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-[1-(디플루오로메톡시)-6-(트리플루오로메틸)이소퀴놀린-4-일]-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	691.2	

[1323]

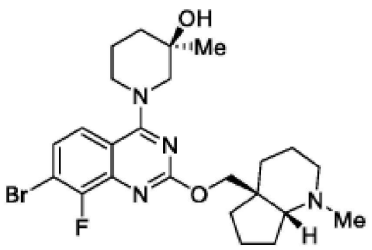
[1324] *중간체 114의 제조: (R)-1-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올*



[1325]

[1326] 0℃에서 DCM(20 mL) 중 상용 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린(1.5 g, 5.1 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(4.3 mL, 25.3 mmol)를 첨가한 후 DCM(5 mL) 중 용액으로서 *(R)*-3-메틸피페리딘-3-올(584 mg, 5.1 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(24 g 실리카겔 컬럼, 0~50% 에틸 아세테이트/헥산 사용)로 정제하여 *(R)*-1-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.51 g, 4.1 mmol, 수율: 80%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 373.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).

[1327] *중간체 115의 제조: (R)-1-(7-브로모-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올*



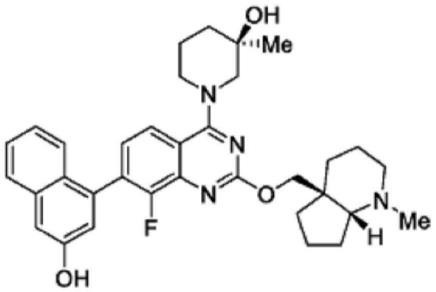
[1328]

[1329] 실온에서 THF(10 mL) 중 *(R)*-1-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(1.51 g, 4.1 mmol) 및 ((*4aS,7aR*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(716 mg, 4.2 mmol)의 교반 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(10.1 mL, THF 중 1 M, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90℃까지 서서히 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 수성

NH_4Cl로 분배하고, 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 COMBIFLASH™ 크로마토그래피(Teledyne ISO, Lincoln, NE)(40 g 실리카겔 컬럼, A = MeOH DCM 중 10% 7 N NH_3, B = DCM인 0~25% A:B 사용)로 정제하여 *(R)*-1-(7-브로모-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(973 mg, 2.9 mmol, 수율: 48%)을 황색 솜털형 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 508.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 2.79 - 2.52 (m, 2H), 2.29 (s, 4H), 2.04 - 1.62 (m, 13H), 1.34 (s, 3H).

[1330] *실시예 11-1*

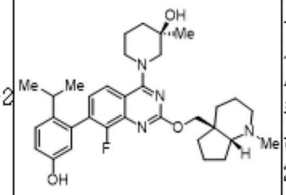
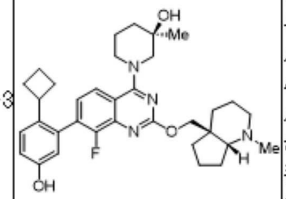
[1331] *(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올*

[1332] 

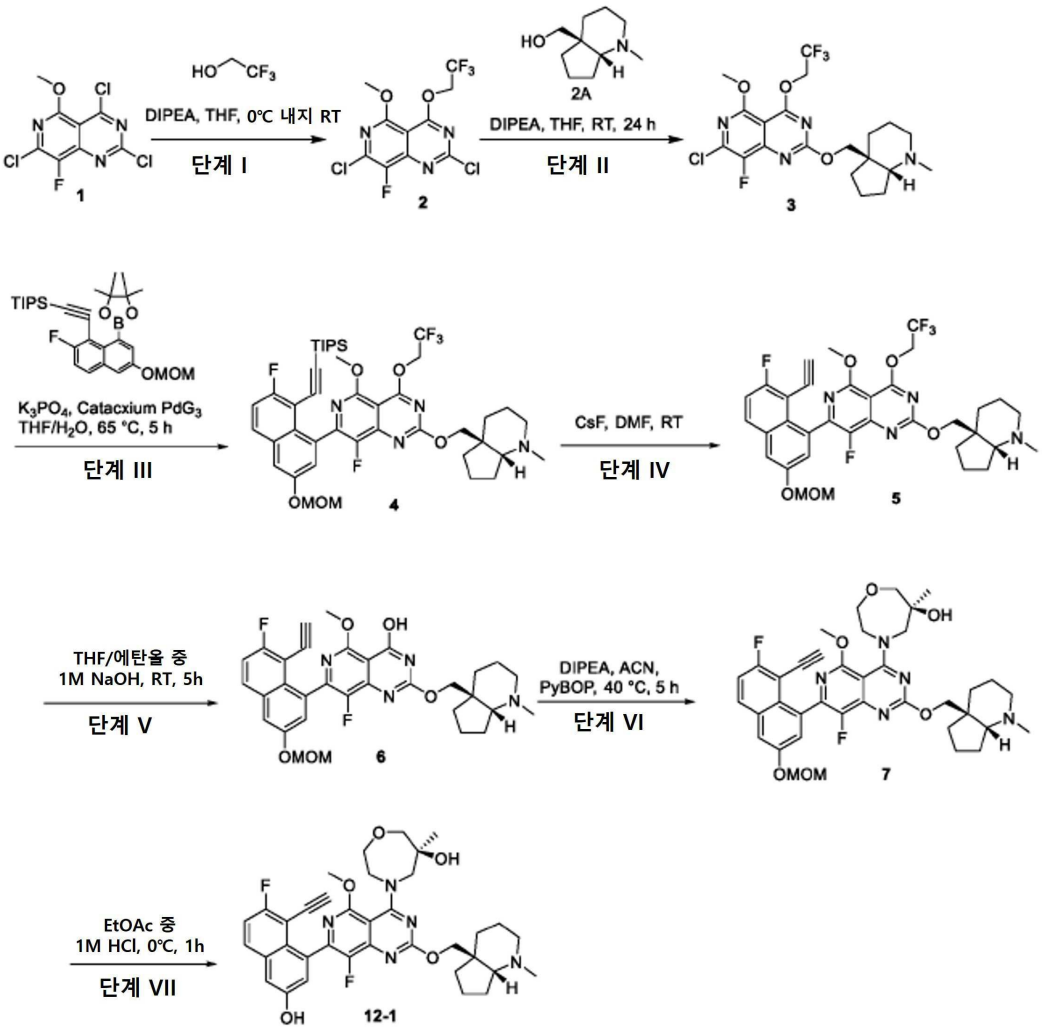
[1333] 교반 막대가 장착된 1-드램 바이알에 *(R)*-1-(7-브로모-8-플루오로-2-(((*4aS,7aR*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(20 mg, 0.039 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-2-올(12.8 mg, 0.047 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드(2.9 mg, 0.004 mmol), 및 탄산나트륨 일수화물(14.7 mg, 0.118 mmol)을 고체로 직접 첨가하였다. 바이알을 PTFE 캡으로 밀봉하고 질소로 3회 퍼지하였다. 내용물을 1,4-디옥산(0.345 mL) 및 물(0.086 mL)에 희석하고 생성된 현탁액을 90℃까지 가온되도록 하고 밤새 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물에 분배한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 미정제 물질을 다음과 같은 조건: 컬럼: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃. 이동상 A: 아세토니트릴/물(5:95)(10 mM 아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 아세토니트릴/물(95:5)(10 mM 아세트산암모늄 함유); 구배 = 0(최소)~11% B, 51% B, 20.1~100% B, 24~100% B으로 분취용 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 분획 수집은 MS (ESI +)에 의해 유발되었다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발을 통해 건조시켜 *(3R)*-1-(2-{[(*4aS,7aR*)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(13.0 mg, 0.021 mmol, 55%)을 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 571.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.14 - 7.09

[1334] (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.30 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.34 - 1.42 (m, 13H), 1.18 (s, 3H).

표 8

#	구조	IUPAC	LCMS (M+H)+	1H NMR
11-2		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-8-플루오로-7-[5-하이드록시-2-(프로판-2-일)페닐]퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	563.4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.53 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.84 - 1.11 (m, 18H), 1.03 - 0.72 (m, 8H)
11-3		(3R)-1-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(2-시클로부틸-5-하이드록시페닐)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올	575.4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.63 - 6.49 (m, 1H), 4.75 - 4.49 (m, 2H), 4.30 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.65 (br m, 17H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)

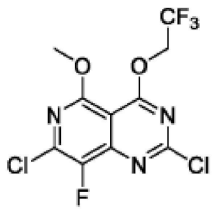
[1335]



[1336]

[1337] *반응식: 4: 화합물 12-1의 제조*

[1338] *중간체 2의 제조: 2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

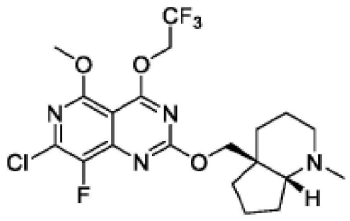


[1339]

[1340] *중간체 116의 제조: 2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

[1341] 0℃에서 THF(40 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘(2.0 g, 7.08 mmol) 및 분자체(250 mg)의 교반 현탁액에 DIPEA(2.47 mL, 14.16 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올(3.06 mL, 42.5 mmol)을 5분 간격으로 첨가하였다. 생성된 용액을 18시간에 걸쳐 점차적으로 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(1.8 g, 3.74 mmol, 수율: 52.9%)을 연황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 345.9 $[M+H]^+$.

[1342] *중간체 117의 제조: 7-클로로-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

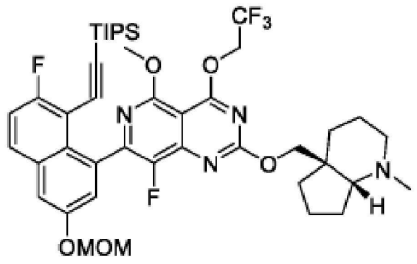


[1343]

[1344] 117

[1345] 실온에서 THF(20 mL) 중 2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 피리도[4,3-d] 피리미딘(중간체 116, 1.8 g, 2.60 mmol)의 교반 용액에 ((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일) 메탄올(0.44 g, 2.60 mmol), 분자체(250 mg), 및 DIPEA(1.36 mL, 7.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간에 걸쳐 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 증발시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 COMBIFLASH 기기(40 g REDISEP™ 컬럼, 80~100% EtOAc - 석유 에테르)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-클로로-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(400 mg, 0.83 mmol, 수율: 32.1%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 479.3 $(M+H)^+$.

[1346] *중간체 118의 제조: 8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-5-메톡시-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

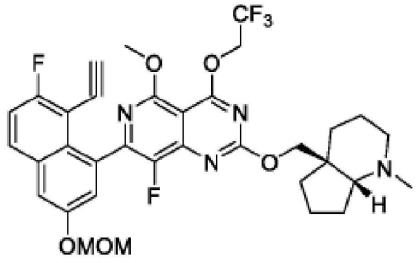


[1347]

[1348] 118

[1349] 실온에서 THF(3.4 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 117, 400 mg, 0.835 mmol)의 교반 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(428 mg, 0.83 mmol) 및 1.5 M 인산칼륨 삼염기(1.67 mL, 2.51 mmol) 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고 메탄설포나토(디아다만틸-*n*-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, 최소 95%[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen. 3](60.80 mg, 0.08 mmol)를 채웠다. 생성된 용액을 아르곤으로 3분 동안 추가로 퍼지하고 65℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 CombiFlash 기기(12 g REDISEP™ 컬럼, 30~80% EtOAc/석유 에테르)를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)-나프탈렌-1-일)-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(550 mg, 0.66 mmol, 수율: 79%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) *m/z*: 829.3 $(M+H)^+$.

[1350] *중간체 119의 제조: 8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-5-메톡시-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

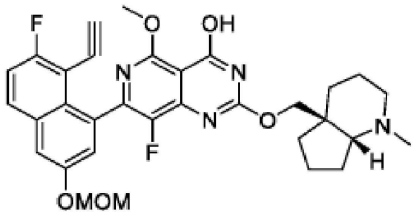


[1351]

[1352] 119

[1353] DMF(2 mL) 중 8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 118, 550 mg, 0.66 mmol)의 교반 용액에 세슘플루오라이드(1.01 g, 6.63 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제물 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(400 mg, 0.59 mmol, 수율: 90%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 673.2 $[M+H]^+$.

[1354] *중간체 120의 제조: 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올*

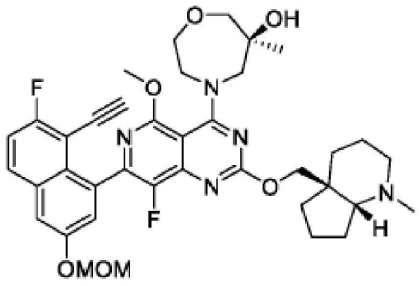


[1355]

[1356] 120

[1357] 실온에서 THF(3 mL)-EtOH(3 mL) 중 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 119, 400 mg, 0.595 mmol)의 교반 용액에 1 M 수성 NaOH 용액(2.97 mL, 2.97 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트(50ml)에 용해시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제물 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(300 mg, 0.508 mmol, 수율: 85%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 591.2 $[M+H]^+$.

[1358] *중간체 121의 제조: (S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올*



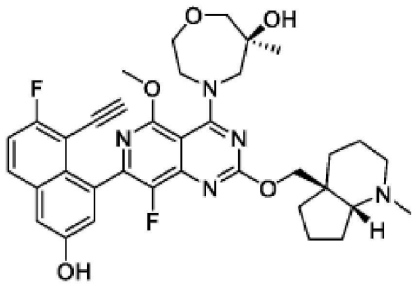
[1359]

[1360] 121

[1361] 실온에서 아세토니트릴(10 mL) 중 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(중간체 120, 300 mg, 0.51 mmol의 교반 용액에 (*S*)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올 하이드로클로라이드(128 mg, 0.76 mmol), PyBOP(396 mg, 0.76 mmol), 및 DIPEA(0.27 mL, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제물 (*S*)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올(250 mg, 0.35 mmol, 수율: 69.9%)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) *m/z*: 704.3 $[M+H]^+$.

[1362] *실시예 12-1*

[1363] *4-(2-{[(4aS,7aR)-1-메틸-옥타하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4a-일]메톡시}-7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올*



[1364]

[1365] 12-1

[1366] 0℃에서 에틸 아세테이트(5 mL) 중 (*S*)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올(중간체 121, 250 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 에틸 아세테이트(5.33 mL, 5.33 mmol) 중 1 M HCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고(낮은 온도, 약 30℃) 미정제 잔류물을 1,4-디옥산과 함께 공증발시켰다. 미정제 잔류물을 1,4-디옥산에 재용해시키고 트리메틸아민으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC[HPLC 방법: 분취용 컬럼: Gemini NX C18(250*21.2*5); 이동상 A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄, pH-9.5; 이동상 B: ACN:MeOH(1:1); 유량:20 ml/분; 온도: 27℃; 유량: 19.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV]로 정제하여 (*S*)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-5-메톡시-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타하이드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-6-메틸-1,4-옥사제판-6-올(76 mg, 0.11 mmol, 수율: 31.8%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 660.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.96 (br s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.31 - 4.95 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.99 - 3.82 (m, 5H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.49 (m, 7H), 1.46 - 1.31 (m, 1H),

1.14 - 0.99 (m, 3H).

[1367] 생물학적 활성

[1368] *$KRAS^{G12D}$ RAF 분해 분석*

[1369] 재조합 GMPPNP-로딩된 KRAS G12D(5 nM)를 분석 버퍼(50 mM Tris pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM 디티오트레이톨(DTT), 100 ug/ml 소 혈청 알부민(BSA))에서 20분 동안 실온에서 화합물로 처리하였다. 재조합 GST-RAF1 RBD(Ras 결합 도메인)(9 nM)를 첨가한 후 SA-Tb(0.25 nM)를 첨가하고 반응 혼합물을 3시간 동안 인큐베이션하였다. 균일 시간차 형광(HTRF) 신호를 측정하고(PerkinElmer Envision), 신호비(λ_{em} 520/ λ_{em} 495)를 계산하고, 용량-반응 곡선으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[1370] *$KRAS^{G12D}$ 뉴클레오티드 교환 분석*

[1371] 재조합 GDP-로딩된 KRAS G12D(20 nM)를 분석 버퍼(10 mM Hepes(*N*-(2-하이드록시에틸)피페라진-*N* -(2-에탄설폰산)) pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 0.0025% IGEPAL™-CA630(Stepan, Northbrook, IL)(옥틸페녹시폴리에톡시에탄올), 0.05% BSA, 1 mM DTT, 0.5 nM SA-Tb)에서 20분 동안 실온에서 화합물로 처리하였다. BIODIPY 표지된 GDP(BIODIPY: 디피로메테네보론 디플루오라이드)(400 nM) 및 재조합 SOS(son of sevenless protein)(10 nM)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 인큐베이션하였다. HTRF 신호를 측정하고(PerkinElmer Envision), 신호비(λ_{em} 520/ λ_{em} 495)를 계산하고, 용량-반응 곡선으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[1372] 본원에 기술된 화합물에 대한 IC_{50} 값은 표 9에 표시되어 있다.

표 9

실시예 #	KRASG12D RAF 분해 분석 (IC_{50}, μM)	KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석 (IC_{50}, μM)
1-1	0.42	0.01
1-2	0.01	0.005
1-3	<0.002	<0.002
1-4	2.77	0.02
1-5	8.42	0.14
1-6	7.09	0.05
1-7	0.35	0.01
1-8	2.82	0.07
1-9	0.25	0.01
1-10	3.64	0.18
1-11	1.20	0.06
1-12	1.0	<0.002
1-13	2.02	0.03
1-14	20.63	0.20
1-15	8.42	0.14
1-16	8.87	0.42
1-17	6.57	0.08
1-18	70.71	1.12
1-19	10.88	0.06
1-20	3.64	0.18
1-21	10.39	0.11
1-22	0.62	0.002
1-23	0.002	0.002
1-24	0.67	0.002
1-25	0.68	0.005
1-26	0.29	0.01
1-27	3.82	0.04
1-28	3.41	0.06
1-29	21.84	0.13
1-30	6.69	0.22
1-31	8.61	0.18
1-32	64.81	1.67
1-33	54.70	0.90
1-34	0.81	0.02
1-35	0.39	0.02
1-36	0.81	0.09
1-37	0.12	0.01

[1373]

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석* (IC_{50}, μM)	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석* (IC_{50}, μM)
1-38	0.32	0.01
1-39	0.35	0.03
1-40	1.26	0.03
1-41	17.41	0.11
1-42	1.25	0.07
1-43	0.93	0.05
1-44	>100	19.10
1-45	9.80	0.35
1-46	0.73	0.09
1-47	0.30	0.03
1-48	2.62	0.02
1-49	0.63	0.04
1-50	0.28	0.003
1-51	3.7	0.16
1-52	0.05	0.003
1-53	0.93	0.02
1-54	0.71	0.06
1-55	11.2	1.79
1-56	4.27	0.28
1-57	2.96	0.07
1-58	0.06	0.003
1-59	1.29	0.03
1-60	0.11	0.03
1-61	1.39	0.05
1-62	50.15	2.08
1-63	100.00	12.83
1-64	3.79	0.06
1-65	4.87	0.08
1-66	43.00	17.4
1-67	5.60	0.26
1-68	6.66	0.03
1-69	0.62	0.05
1-70	10.81	0.08
1-71	5.42	0.03
1-72	39.60	0.55
1-73	12.72	0.11
1-74	16.45	0.05
1-75	0.32	0.01

[1374]

[1375]

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석* (IC_{50}, μM)	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석* (IC_{50}, μM)
1-76	0.91	0.04
1-77	0.70	0.01
1-78	0.44	0.03
1-79	0.07	0.02
1-80	0.02	0.01
1-81	0.03	0.009
1-82	0.26	0.02
1-83	0.11	0.02
1-84	0.06	0.009
1-85	0.04	0.01
1-86	0.52	0.17
1-87	0.07	0.007
1-88	0.003	0.005
1-89	0.005	0.006
1-90	0.03	0.02
1-91	0.10	0.04
1-92	0.290	0.008
1-93	0.190	0.010
1-94	0.30	0.010
1-95	0.02	0.06
1-96	0.39	0.02
1-98	0.48	0.007
1-99	0.15	0.007
1-100	0.09	0.006
1-101	0.28	0.24
1-102	0.40	0.02
1-103	1.0	0.49
1-104	0.06	0.01
1-105	4.9	0.05
1-106	0.01	0.01
1-107	0.19	0.05
1-108	0.007	0.004
1-109	0.80	0.01
1-110	0.04	0.006
1-111	0.12	0.006
1-112	0.13	0.033
1-113	0.60	0.057
1-114	0.02	0.013

[1376]

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석* (*IC50, μM*)	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석* (*IC50, μM*)
1-115	0.02	0.002
1-116	0.40	0.016
1-117	0.12	0.006
1-118	0.04	0.005
1-119	0.06	0.010
1-120	0.004	0.006
1-121	0.04	0.007
1-122	0.006	0.002
1-123	0.20	0.004
1-124	0.28	0.010
1-125	0.009	0.003
1-126	0.09	0.007
1-127	0.20	0.002
1-128	0.02	0.01
1-129	0.08	0.008
1-130	0.002	0.002
1-131	0.070	0.003
1-132	0.003	0.002
1-133	0.16	0.006
1-134	0.03	0.006
1-135	0.04	0.02
1-136	0.15	0.007
1-137	0.29	0.008
1-138	0.47	0.01
1-139	0.06	0.01
1-140	0.19	0.01
1-141	0.48	0.007
1-142	0.56	0.01
1-143	0.24	0.03
1-144	0.40	0.02
1-145	0.76	0.008
1-146	0.51	0.02
1-147	0.11	0.01
1-148	0.32	0.01
1-149	20.4	0.04
1-150[c]	18.2	1.20
1-151 [c]	67.5	13.3
1-152	14.2	0.16

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석* (*IC*$_{50}$, *μM*)	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석* (*IC*$_{50}$, *μM*)
1-153[B]	0.29	0.02
1-154[B]	0.005	0.00
1-155	0.22	0.01
1-156	0.13	0.03
1-157	8.18	0.07
1-158	0.33	0.03
2-1	0.72	0.02
2-2	0.03	0.004
2-3	0.12	0.007
2-4	0.83	0.03
2-5	1.66	0.08
2-6	0.92	0.07
2-7	1.61	0.12
2-8	0.23	0.008
2-9	1.31	0.05
2-10	33.33	0.005
2-11	2.62	2.61
2-12	3.33	0.12
2-13	0.29	0.02
2-14	4.62	1.27
2-15	1.65	0.08
2-16	15.96	0.53
2-17	27.02	0.29
2-18	35.67	0.10
2-19	>100	2.39
2-20	14.25	0.76
2-21	29.17	3.86
2-22	4.77	0.03
2-23	1.17	0.10
2-24	9.50	0.08
2-25	0.98	0.002
2-26	4.92	0.080
2-27	0.70	0.01
2-28	0.20	0.01
2-29	1.02	0.02
2-30	0.66	0.003
2-31	0.81	0.09
2-32	0.06	0.03

[1377]

[1378]

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석* (IC_{50}, μM)	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석* (IC_{50}, μM)
2-33	6.94	0.19
2-34	0.42	0.03
2-35	1.35	0.10
2-36	0.83	0.02
2-37	0.17	0.01
2-38	0.95	0.07
2-39	3.83	0.12
2-40	0.11	0.02
2-41	0.68	0.02
2-42	0.96	0.04
2-43	4.10	0.20
2-44	0.72	0.02
2-45	7.14	0.56
2-46	2.60	0.11
2-47	1.20	0.07
2-48	0.82	0.06
2-49	0.89	0.05
2-50	11.59	9.77
2-51	7.82	0.14
2-52	14.86	0.59
2-53	11.32	10.29
2-54	6.62	0.93
2-55	5.34	0.20
2-57	0.70	0.06
2-58	0.09	0.01
2-59	0.32	0.03
2-60	0.31	0.06
2-61	0.21	0.01
2-63	0.10	0.03
2-64	0.09	0.01
2-65	0.03	0.01
2-66	0.09	0.01
2-67	2.70	0.16
2-68	0.10	0.04
2-69	1.80	0.04
2-70	0.02	0.007
2-71	0.24	0.003
2-72	0.02	0.008

[1379]

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석* (IC_{50}, μM)	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석* (IC_{50}, μM)
2-73	1.20	0.87
2-74	0.04	0.01
2-75	0.18	0.02
2-76	0.11	0.01
2-77	0.57	0.02
2-78	0.04	0.005
2-79	0.91	0.04
2-80	1.39	0.60
2-81	0.11	0.008
2-82	0.15	0.07
2-83	1.04	0.03
3-1	54.40	2.60
4-1	7.50	0.27
5-1	0.003	0.006
6-1	2.50	0.32
6-2	0.90	<0.002
6-3	0.90	0.005
6-4	1.20	0.006
6-5	3.50	0.02
6-6	3.80	0.003
6-7	3.40	0.09
6-8	4.0	0.03
6-9	0.67	0.02
6-10	5.60	0.01
6-11	0.03	0.01
7-1	15.4	0.08
7-2	1.10	0.004
7-3	0.08	0.05
7-4	6.60	<0.002
7-5	1.70	0.02
7-6	5.80	0.03
7-7	0.007	<0.002
7-8	1.80	0.009
7-9	1.70	0.02
8-1	51.7	1.10
8-2	13.6	1.0
9-1	0.009	0.009
9-2	0.030	0.006

[1380]

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석 (IC_{50}, μM)*	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석 (IC_{50}, μM)*
9-3	0.33	0.005
9-4	0.02	0.009
9-5	34.1	8.84
9-6	0.26	0.006
9-7	0.24	0.003
9-8	0.04	0.004
9-9	0.02	0.002
9-10	0.64	0.007
9-11	0.07	0.005
9-12	1.3	0.008
9-13	0.10	0.02
9-14	0.16	0.03
9-15	0.03	0.005
9-16	0.08	0.006
9-17	0.04	0.002
9-18	1.03	0.03
9-19	0.007	0.002
9-20	0.20	0.018
9-21	2.15	0.12
9-22	0.33	0.02
9-23	0.07	0.007
9-24	0.11	0.008
9-25	0.34	0.01
9-26	0.009	0.006
9-27	0.02	0.008
928	0.08	0.006
9-29	0.19	0.007
9-30	0.02	0.01
9-31	0.55	0.01
9-32	0.16	0.006
9-33	0.23	0.006
9-34	0.27	0.009
9-35	11.2	0.68
9-36	0.12	0.008
9-37	1.06	0.17
9-38	0.03	0.005
9-39	0.20	0.01
9-40	0.03	0.006

실시예 #	*KRASG12D RAF 분해 분석 (IC_{50}, μM)*	*KRASG12D 뉴클레오티드 교환 분석 (IC_{50}, μM)*
9-41	0.06	0.008
9-42	1.48	0.008
10-1	0.41	0.01
10-2	9.21	0.04
10-3	1.06	<0.002
10-4	0.83	0.02
10-5	21.8	29.3
10-6	>100	>100
10-7	>100	>100
10-8	>100	>100
10-9	49.8	19.5
11-1	0.783	0.011
11-2	9.980	0.074
11-3	3.754	0.007
12-1	0.01	0.01

[1381]

[1382] *세포 KRAS:RAF 분해 분석*

[1383] 안정한 세포주(HEK293T)를 BiBRET 벡터(Promega)를 사용하여, 표시된 바와 같이, RAF1 및 돌연변이체 또는 야생형 KRAS를 공동 발현하도록 생성하였다. 조작된 세포주를 배지(OptiMEM, 4% FBS)에 현탁하고, 384웰 플레이트(8000개 세포/웰)에 플레이팅한 후 1.5시간 동안 휴지시켰다. 세포를 화합물로 24시간 동안 처리하고, NanoBRET NanoGlo 기질(Promega)을 제조사의 지침에 따라 첨가하였다. NanoBRET 신호를 측정하고(PerkinElmer Envision), 신호비(λ_{em} 618/ λ_{em} 460)를 계산하고, 용량-반응 곡선으로부터 IC50 값을 계산하였다.

표 10

	NanoBRET IC50을 통한 RAS::RAF 결합, μM									
실시예 번호	KRAS G12A	KRAS G12C	KRAS G12V	KRAS G13D	KRAS WT	KRAS G12R	KRAS G12S	KRAS Q61H	KRAS Q61R	KRAS A146T
1-1	0.016	0.025	0.199	0.045	0.006	5.304	0.029	0.099	>10	0.076
1-2	0.0006	0.002	0.007	0.002	0.0004	0.048	0.001	0.004	0.713	0.006
1-3	0.002	0.003	0.019	0.005	0.002	0.133	0.004	0.007	1.461	0.016
1-35	0.01	0.012	0.032	0.022	0.013	4.231	0.011	0.031	>10	0.04
1-37	0.0105	0.0166	0.0545							
1-89	0.0048	0.0093	0.0201		0.0085					
1-90	0.0195	0.0416	0.1971		0.0119					
1-99	0.012	0.011	0.126		0.003					
1-100	0.0046	0.0129	0.1182		0.0123					
1-107	0.0053	0.0098	0.1331		0.0097					
1-108	0.0132	0.0188	0.1404		0.0172					
2-2	0.003	0.005	0.026	0.008	0.002	0.204	0.006	0.016	2.293	0.017
2-3	0.018	0.024	0.172	0.049	0.011	1.075	0.039	0.072	>5	0.081
2-72	0.0090	0.0128	0.0405		0.0036					
5-1	0.881	0.826	2.513		0.238					
6-2	0.029	0.117	0.405	0.072	0.069	>10	0.109	0.234	>10	0.179
7-3	0.144	0.367	0.68	0.199	0.04	7.509	0.313	0.474	>10	0.315
7-7	0.226	0.346	>5	0.407	0.242	>5	0.422	0.504	>5	0.577

[1384]

[1385] 발명의 내용 및 요약 섹션이 아닌 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 섹션이 청구범위를 해석하기 위해 사용되도록 의도된 것으로 이해되어야 한다. 발명의 내용 및 요약 섹션은 본 발명자(들)가 구상하는 본 발명의 하나 이상의 예시적 양태를 제시할 수 있지만 모든 예시적 양태를 제시하지는 않으므로, 본 발명 및 첨부된 청구범위를 어떤 식으로든 제한하려는 의도는 아니다.

[1386] 본 발명은 명시된 기능 및 그 관계의 구현을 설명하는 기능적 빌딩 블록을 사용하여 위에서 설명되었다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의되었다. 명시된 기능 및 그 관계가 적절히 수행되는 한, 대체 경계를 정의할 수 있다.

[1387] 특정 양태에 대한 상기 설명은 본 발명의 일반적인 속성을 완전히 밝혀 제3자가 해당 분야 기술 내의 지식을 적용함으로써, 본 발명의 일반 개념을 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 이러한 특정 양태를 다양한 응용예에 맞도록 용이하게 수정 및/또는 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기초하여 이러한 조정 및 수정은 개시된 양태의 균등물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본원에서의 어법 또는 용어는 제한을 위한 것이 아니라 설명을 위한 것이므로 본 명세서의 용어 또는 어법은 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[1388] 본 발명의 폭과 범위는 상기 임의의 예시적인 양태에 의해 제한되어서는 안 되며, 오직 다음의 청구범위 및 그 균등물에 부합하도록 정의되어야 한다.