(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0114793
(43) 공개일자 2024년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018884
(22) 출원일자(국제) 2022년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/079324
(87) 국제공개번호 WO 2023/081840
국제공개일자 2023년05월11일
(30) 우선권주장
63/276,478 2021년11월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
프론티어 메디슨즈 코포레이션
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어
(72) 발명자
파텔, 스나헬
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내
타나카, 히로코
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 119 항

(54) 발명의 명칭 **KRAS G12C 억제제**

(57) 요 약

본 개시는 암의 치료 및 억제에 유용한 화합물 및 방법, 예를 들어 KRAS G12C를 특징으로 하는 암을 치료 또는 억제하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 또한, 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자
에르란손, 다니엘 에이.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내
거르켄, 필립 에이.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내
위든, 존 씨.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내
윌리엄스, 모니카 제인
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내
도트센코, 이리나
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 151 세컨드 플로어 프론티어 메디슨즈 코포레이션 내

(30) 우선권주장
63/356,906 2022년06월29일 미국(US)
63/403,565 2022년09월02일 미국(US)

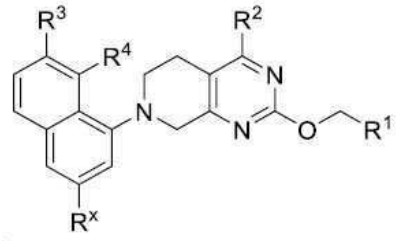
명 세 서

청구범위

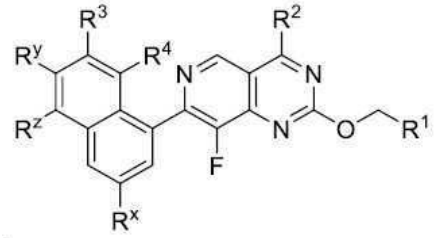
청구항 1

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물:

[화학식 I]



[화학식 II]



또는 이의 염; 및/또는 이의 동위원소체[isotopologue]:

상기 식에서,

R^x는 수소, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

R^y는 수소, C_1-C_4 알킬, 및 할로에서 선택되고,

R^z는 수소, C_1-C_4 알킬, 및 할로에서 선택되고,

R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 탄소고리기 또는 헤테로고리기이되, 상기 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되고,

R^2는 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3은 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

R^4는 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬, CN 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{2a}는 $-NR^5R^6$이고,

R^5는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

R^6은 -C_1-C_6 알킬렌-$S(O)_2$-CH=CHR^7이거나,

R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 상기 4-7원 포화 헤테로고리기는 -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-CH=CHR^7로 치환되고,

R^7은 수소, -C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 -$(CH_2)_m$-NR^8R^9로 이루어진 군에서 선택되고,

R^8 및 R^9는 독립적으로 -H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 적어도 하나의 질소를 포함하는 4-7 원 포화 헤테로고리기를 형성하고, 이는 할로로 임의로 치환되고,

n은 0 또는 1이고,

m은 1 또는 2이고,

R^{2b}는 -$NR^{10}R^{11}$이고,

R^{10}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{11}은 -(C_1-C_4 알킬렌)-N(R^{12})-CN, 및

-$(CH_2)_w$-R^{13}으로 이루어진 군에서 선택되거나,

R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 상기 4-8원 포화 헤테로고리기는

-$(CH_2)_x$-N(R^{14})-CN,

하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 상기 4-8원 포화 헤테로고리기는 상기 제2 질소 고리 원자를 포함하고 상기 사이아노는 상기 제2 고리 질소에서 상기 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것이고,

R^{12}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기이되, 상기 질소는 사이아노로 치환되고 상기 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고, 또는

R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기이되, 상기 질소 중 하나는 사이아노로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고, 또는

R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기이되, 상기 질소 고리 원자(들) 중 하나는 사이아노로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고,

R^{14}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

w는 0, 1, 또는 2이고,

x는 0 또는 1이고,

R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이고,

R^{15}는 CN, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 중 하나의 경우로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, H이고,

R^{16}은 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

$-(CH_2)_y-R^{21}$로 이루어진 군에서 선택되거나,

R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 상기 헤테로고리기는

$-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 상기 4-8원 포화 헤테로고리기는 상기 제2 질소 고리 원자를 포함하고 상기 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$은 상기 제2 고리 질소에서 상기 헤테로고리기에 연결되고,

R^{17}은 수소, $-C_1$-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)O-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)O-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_u-R^{34}$, $-(C_1$-C_2 알킬$)-(C_1$-C_2 알콕시), $-S(O)_2-C_1$-C_4 알킬, $-S(O)_2-C_1$-C_4 할로알킬, 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{20}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

R^{18} 및 R^{20}은 이들이 부착되는 탄소와 함께, N, O 및 S에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 4-5원 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성하되, 상기 탄소고리 또는 헤테로고리는 메틸, 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 카보닐 중 하나의 경우로 임의로 치환될 수 있고,

R^{19}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{21}은

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화

헤테로고리기,

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, CH_2-(C_3-C_6 헤테로사이클릴) 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이고,

R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기이고,

y는 0, 1, 또는 2이고,

z는 1 또는 2이고,

q는 0 또는 1이고,

u는 0, 1 또는 2이고,

R^{2d}는

$-NR^{24}R^{25}$,

$-C(O)N(R^{27})$-(C_1-C_4 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$, 및

$-O$-(C_1-C_2 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{24}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

R^{25}는 -(C_1-C_4 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$이거나,

R^{24} 및 R^{25}는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 상기 헤테로고리기는 -(C_0-C_2 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$으로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 임의로 추가로 치환되고,

R^{26}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

R^{27}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

R^{2e}는 $-NR^{28}R^{29}$이고,

R^{28}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

R^{29}는 $-(CH_2)_t$-R^{30}이고,

R^{30}은

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 고리 원자는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

R^{31}은 $-(CH_2)_v$-$NR^{32}R^{33}$ 및 $-(CH_2)_p$-R^{36}으로 이루어진 군에서 선택되고,

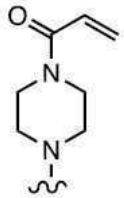
R^{32} 및 R^{33}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

t는 0, 1, 또는 2이고,

v는 1 또는 2이고,

p는 0, 1 또는 2이고,

R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이되,



상기 화합물이 화학식 I의 화합물인 경우, R^{2c}는 이 아니고,

또한 상기 화합물이 화학식 II의 화합물인 경우, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이 아니되, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와

함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 상기 제2 질소는 -C(O)-CH=CH_2로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^y는 수소, F 및 Cl에서 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^y는 H인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^z는 수소, Me, F 및 Cl에서 선택되는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^z는 수소인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 수소, 하이드록시 및 -$OCHF_2$에서 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 수소인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 이환식 탄소고리기 또는 이환식 헤테로고리기이되, 상기 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 상기 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

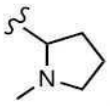
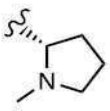
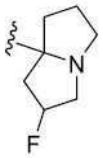
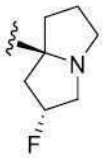
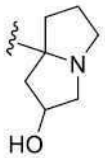
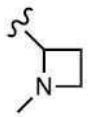
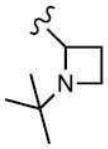
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1의 상기 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 비치환되거나 하나의 할로 또는 하이드록시로 치환되는, 화합물.

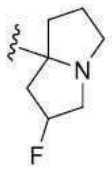
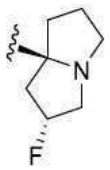
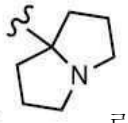
청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1의 상기 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 비치환되거나 하나의 플루오로로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4는 수소, 메틸, 에틸, 에타이닐, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소 및 플루오로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 수소, 메틸, 에틸, 에타인일, 프로파인일, 다이플루오로메틸, CN, 사이클로프로필, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 R^{2c} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 R^{2c}인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이되,

R^{15}는 CN, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 중 하나의 경우로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, H이고,

R^{16}은 -(C_1-C_4 알킬렌)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}, 및 -$(CH_2)_y$-R^{21}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 H, 메틸, 에틸, -CH_2-사이클로프로필, -CH_2CH_2CN, -CH_2CHF_2 및 -$CH_2CH_2OCH_3$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 메틸인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^{16}은 -$(CH_2)_y$-R^{21}인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, y는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21}은

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 고리 원자는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되고 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기,

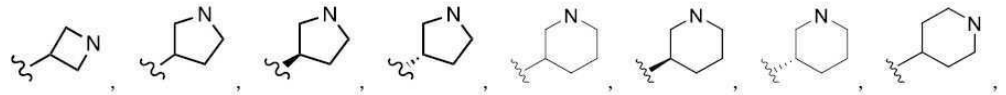
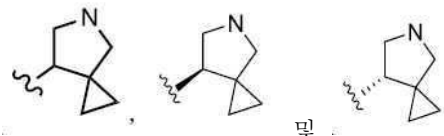
고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 단환식 포화 헤테로고리기로서, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 중 하나는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 단환식 포화 헤테로고리기,

고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 7원 포화 이환식 스파이로환식 헤테로고리기로서, 상기 질소 고리 원자는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되고, 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 상기 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 이환식 스파이로환식 헤테로고리기에서 선택되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기이되, 상기 헤테로고리기의 상기 질소 고리 원자는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되고 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21}의 상기 헤테로고리기는  ,  및 로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 헤테로고리기의 상기 고리 질소는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되거나, 두 개의 할로로 치환되는, 화합물.

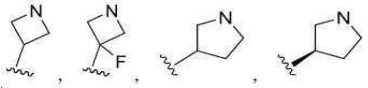
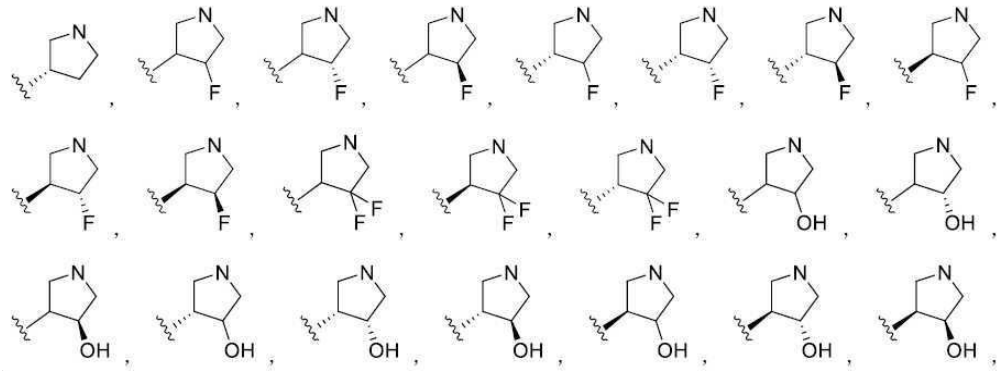
청구항 29

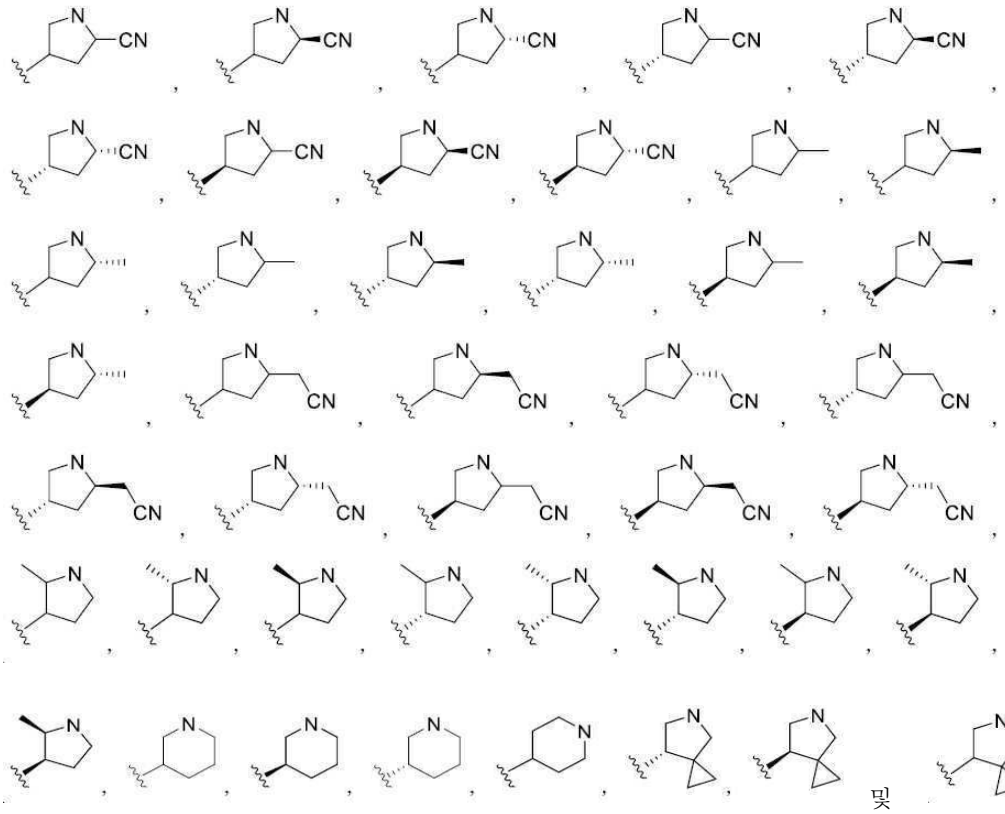
제28항에 있어서, R^{21}의 상기 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서, R^{21}의 상기 헤테로고리기는 Me 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 플루오로로 추가로 치환되는, 화합물.

청구항 31

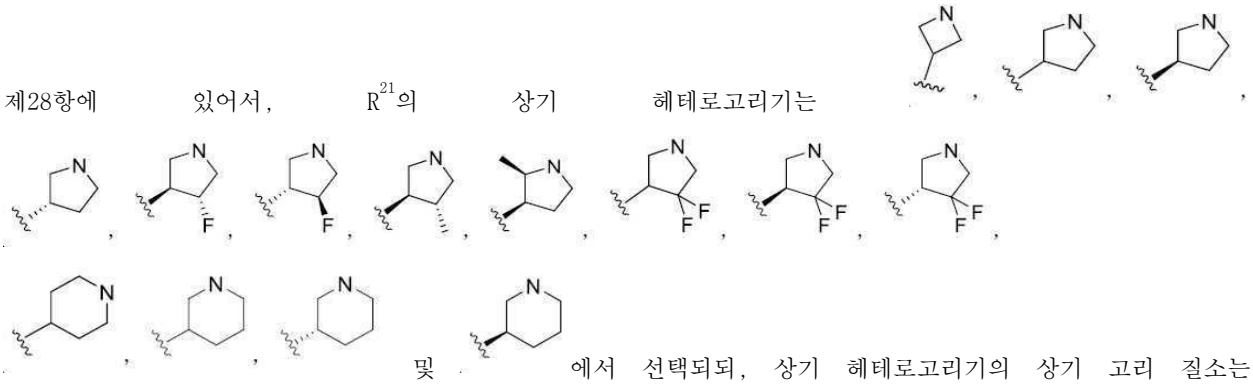
제28항에 있어서, R^{21}의 상기 헤테로고리기는  , 



로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 헤테로고리기의 상기 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

청구항 32

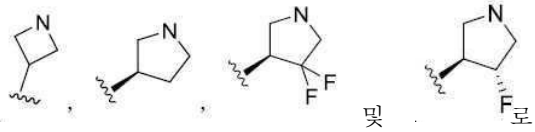
제28항에 있어서, R^{21}의 상기 헤테로고리기는



에서 선택되되, 상기 헤테로고리기의 상기 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

청구항 33

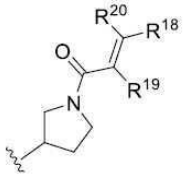
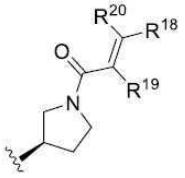
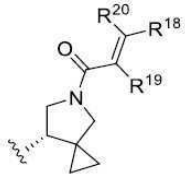
제28항에 있어서, R^{21}의 상기 헤테로고리기는

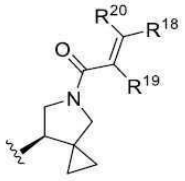
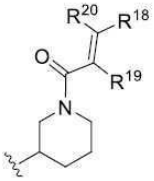
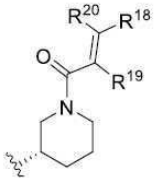
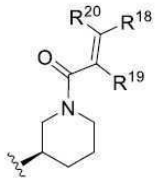
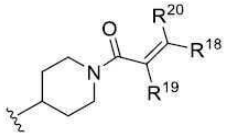
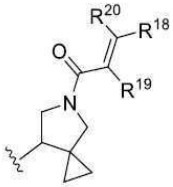


로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 헤테로고리기의 상기 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^{16}은  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  , 

로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 아제티딘기, 피롤리딘기, 피페리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되거나, 두 개의 할로로 치환되는, 화합물.

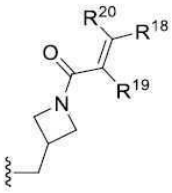
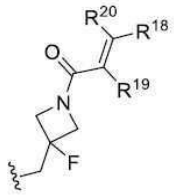
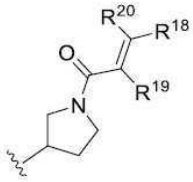
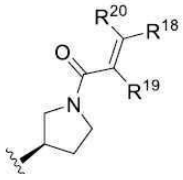
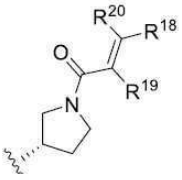
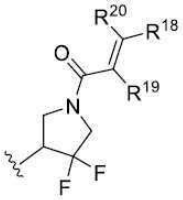
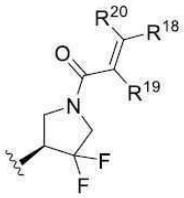
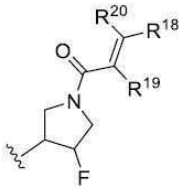
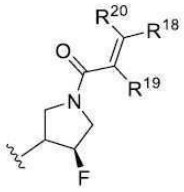
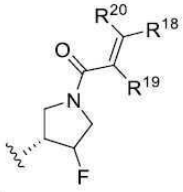
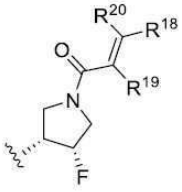
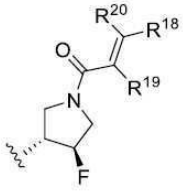
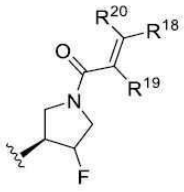
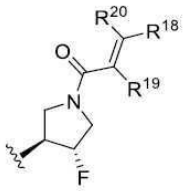
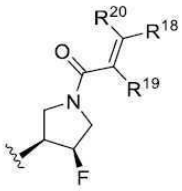
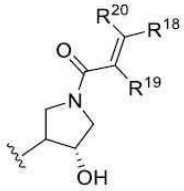
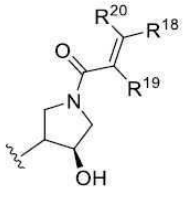
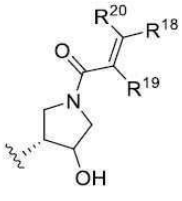
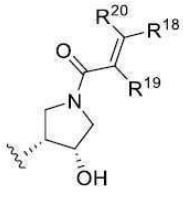
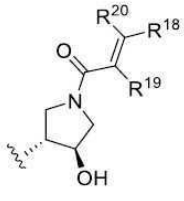
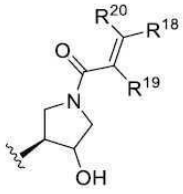
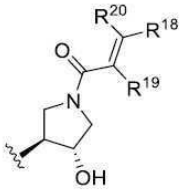
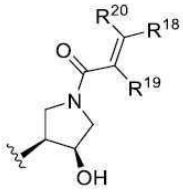
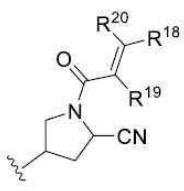
청구항 35

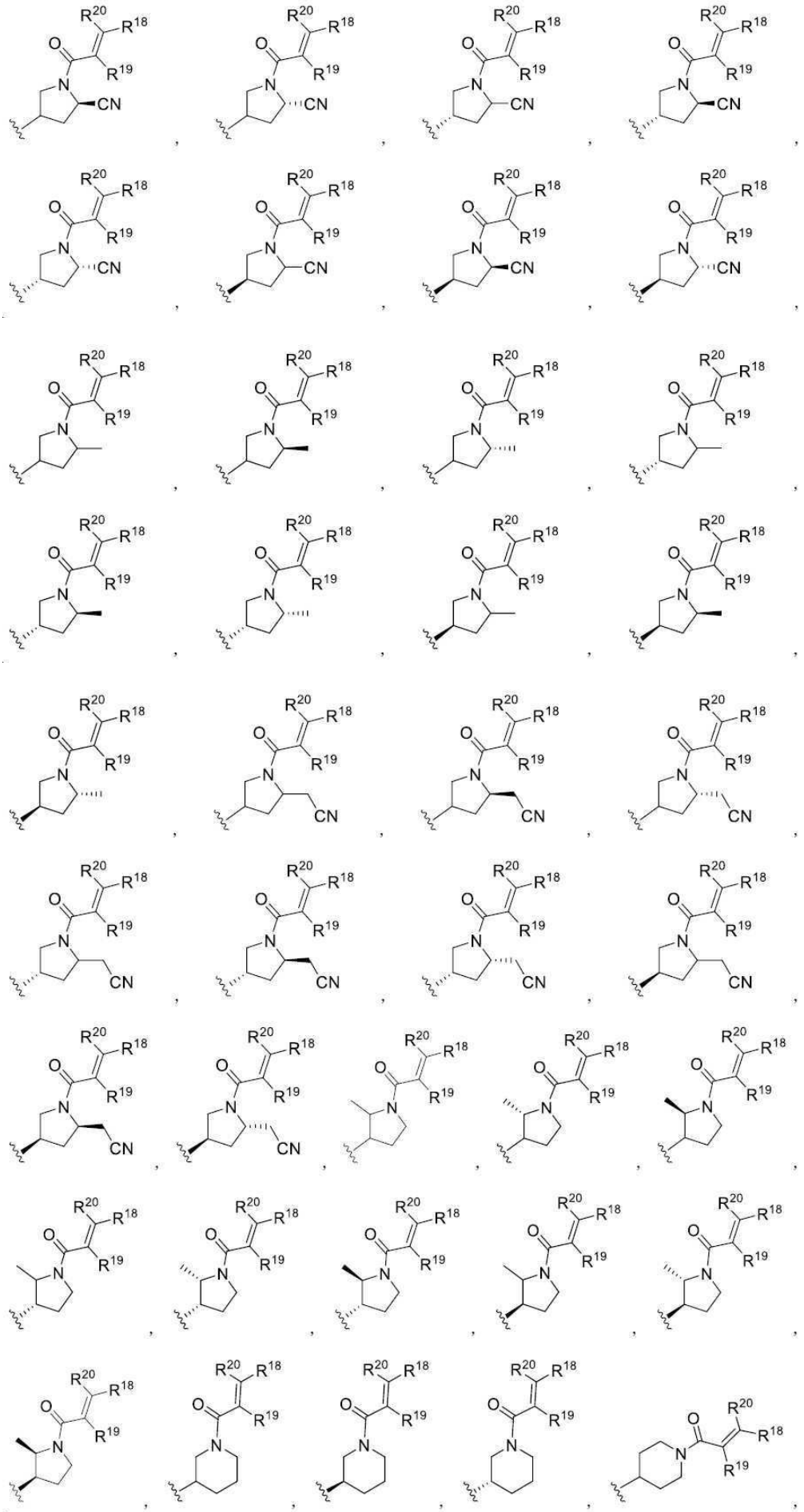
제34항에 있어서, 상기 아제티딘기, 피롤리딘기, 피페리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

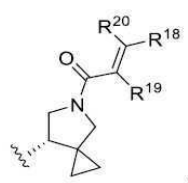
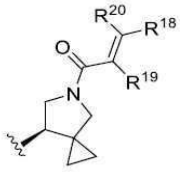
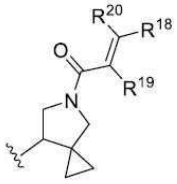
청구항 36

제34항에 있어서, 상기 아제티딘기, 피롤리딘기, 피페리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 하이드록시, CN, Me, $-CH_2CN$ 및 F에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나, 두 개의 플루오로로 치환되는, 화합물.

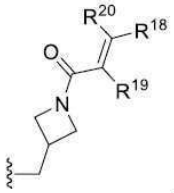
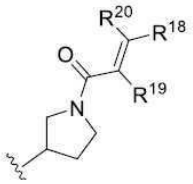
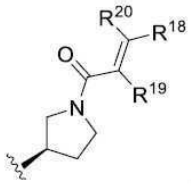
청구항 37

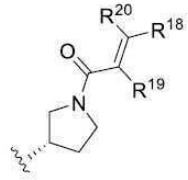
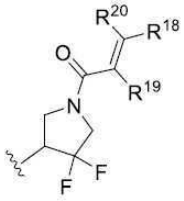
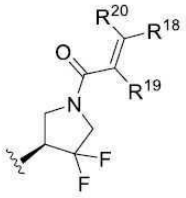
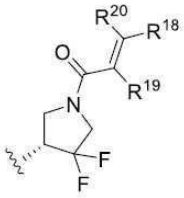
제34항에 있어서, R^{16}은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,

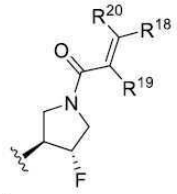
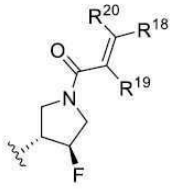
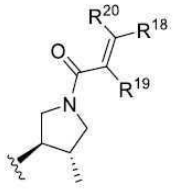


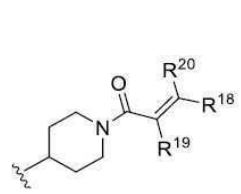
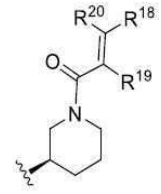

, 
및 
로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 38

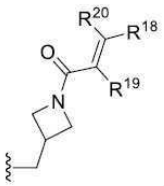
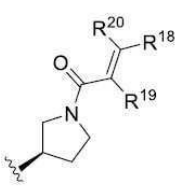
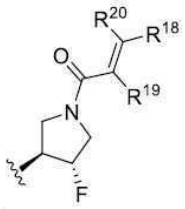
제34항에 있어서, R^{16}은 
, 
, 
,


, 
, 
, 
,


, 
, 
, 
,



및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 39

제34항에 있어서, R^{16}은 
, 
, 
및 
로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 상기 헤테로고리기는

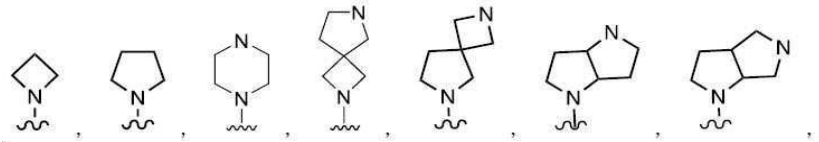
$-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

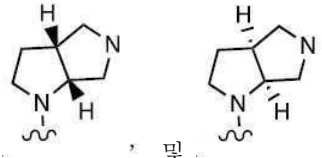
$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경

우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 상기 4-8원 포화 헤테로고리기는 상기 제2 질소 고리 원자를 포함하고 상기 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}은 상기 제2 고리 질소에서 상기 헤테로고리기에 연결되는, 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 상기 4-8원 포화 헤테로고리기는





로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제20항, 제40항, 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 상기 4-8원 포화 헤테로고리기는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^{19}는 수소인, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}은 수소인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18} 및 R^{20}은 이들이 부착되는 탄소와 함께 사이클로뷰틸 또는 아제티딘 고리를 형성하되, 상기 사이클로뷰틸 및 아제티딘은 하나의 경우의 메틸로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, -C(O)O-C_1-C_4 알킬, -C(O)-C_1-C_4 알킬, -C(O)N$R^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_z$-N$R^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_u$-R^{34}, -(C_1-C_2 알킬)-(C_1-C_2 알콕시), -S(O)$_2$-C_1-C_4 알킬, 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제44항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 및 R^{23}은 메틸, 에틸, 및 메톡시에틸에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 H, -R^{34}, -CH_2-R^{34} 및 -R^{35}에서 선택되는, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 $-R^{34}$, $-CH_2-R^{34}$ 및 $-R^{35}$에서 선택되는, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}는 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-7원 단환식 헤테로고리이되, 상기 단환식 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, CH_2-(C_3-C_6 헤테로사이클릴) 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 메톡시에틸, 하이드록시에틸, 또는 $-CH_2$-옥세탄일 중 0 또는 1개의 경우로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

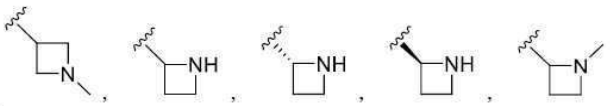
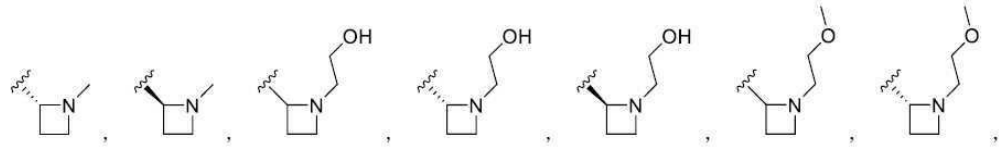
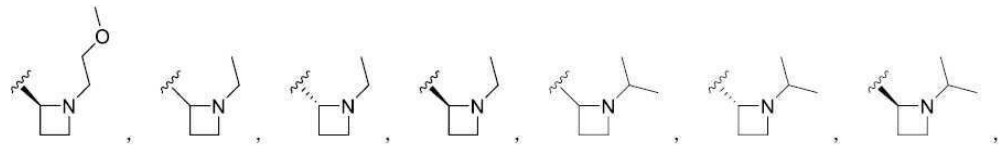
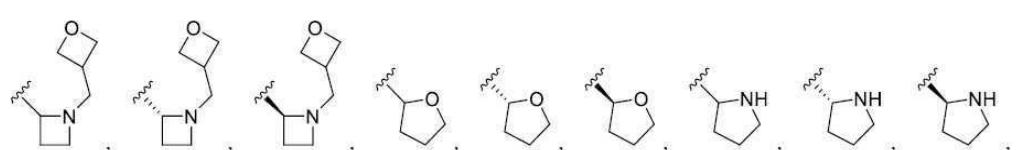
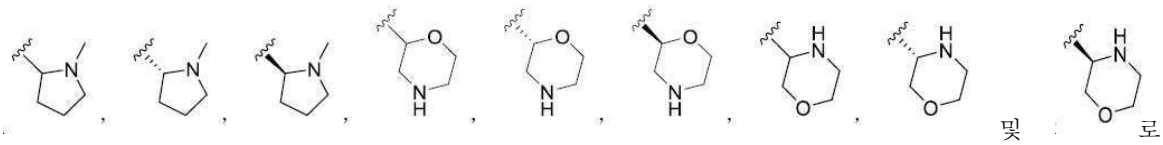
청구항 52

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

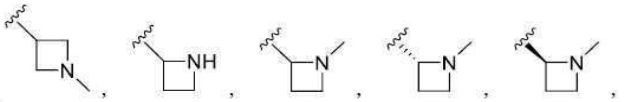
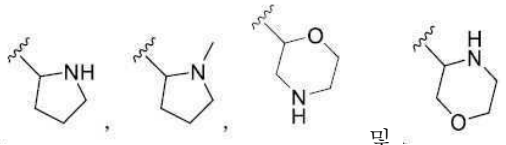
청구항 53

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}에 대한 부착 지점은 탄소 원자인, 화합물.

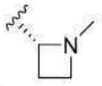
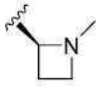
청구항 54

제53항에 있어서, R^{34}는  ,  ,  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 55

제53항에 있어서, R^{34}는  ,  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 56

제53항에 있어서, R^{34}는  또는  인, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}는 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-10원 헤테로고리이되, 상기 4-10원 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 가교 헤테로고리인, 화합물.

청구항 59

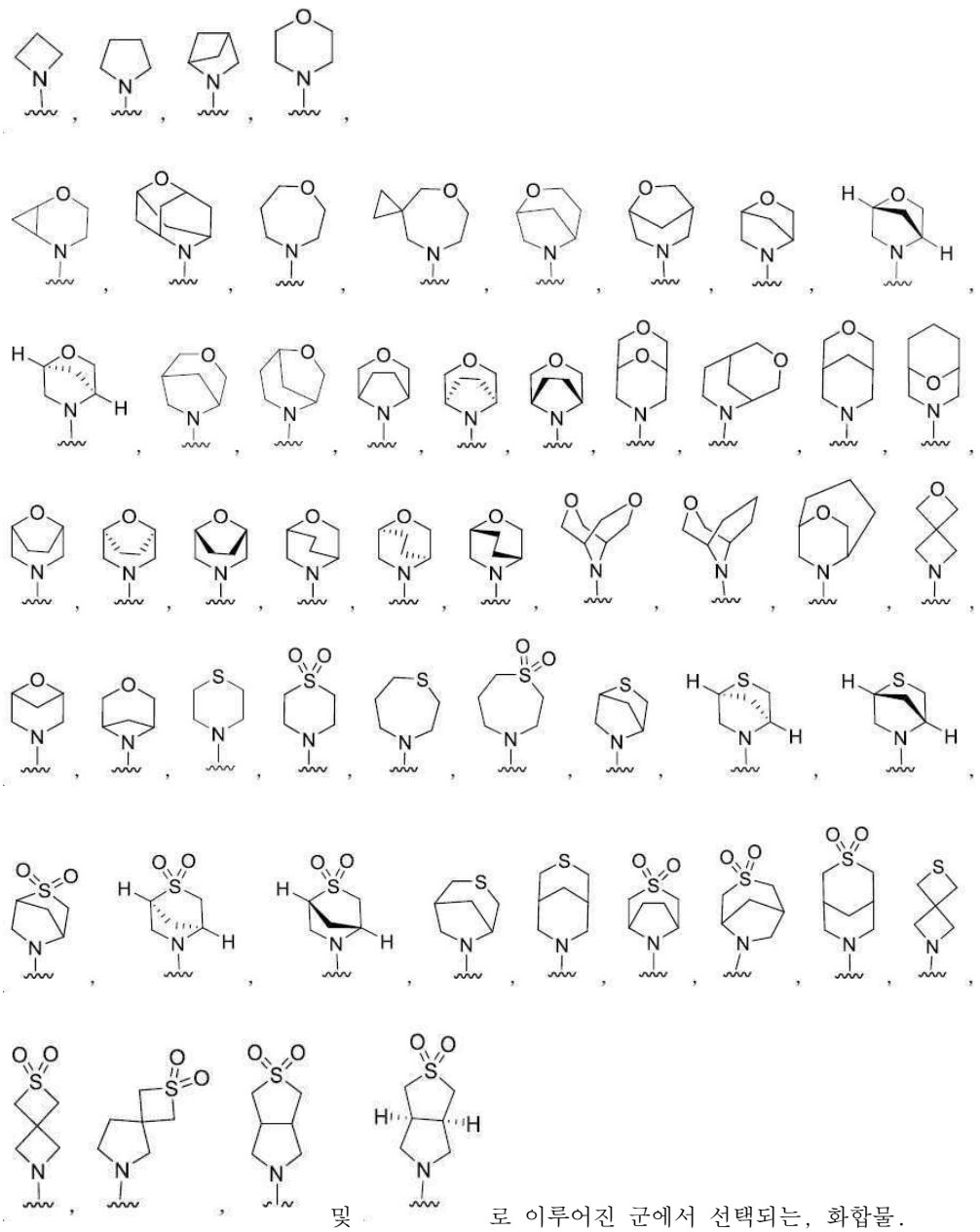
제57항에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된, 아제티딘, 피롤리딘, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥세인, 모폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인, 1,4-옥사제페인, 2-옥사-6-아자아다만테인, 5-옥사-8-아자스파이로[2.6]노네인, 2-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-2-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,7-다이옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,9-다이옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥테인, 7-옥사-2-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 9-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 6-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.2]노네인, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린 1,1-다이옥사이드, 1,4-싸이아제페인, 1,4-싸이아제페인 1,1-다이옥사이드, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-싸이아-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인 3,3-다이옥사이드, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.4]옥테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 및 헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-c]피롤 2,2-다이옥사이드에서 선택되는, 화합물.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}에 대한 부착 지점은 상기 헤테로고리의 상기 질소 원자인, 화합물.

청구항 61

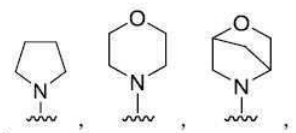
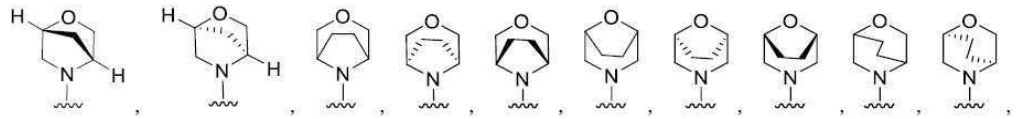
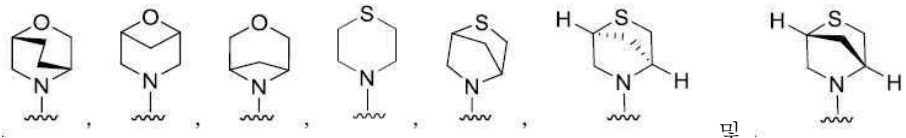
제60항에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,



로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 62

제60항에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,




및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

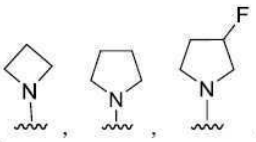
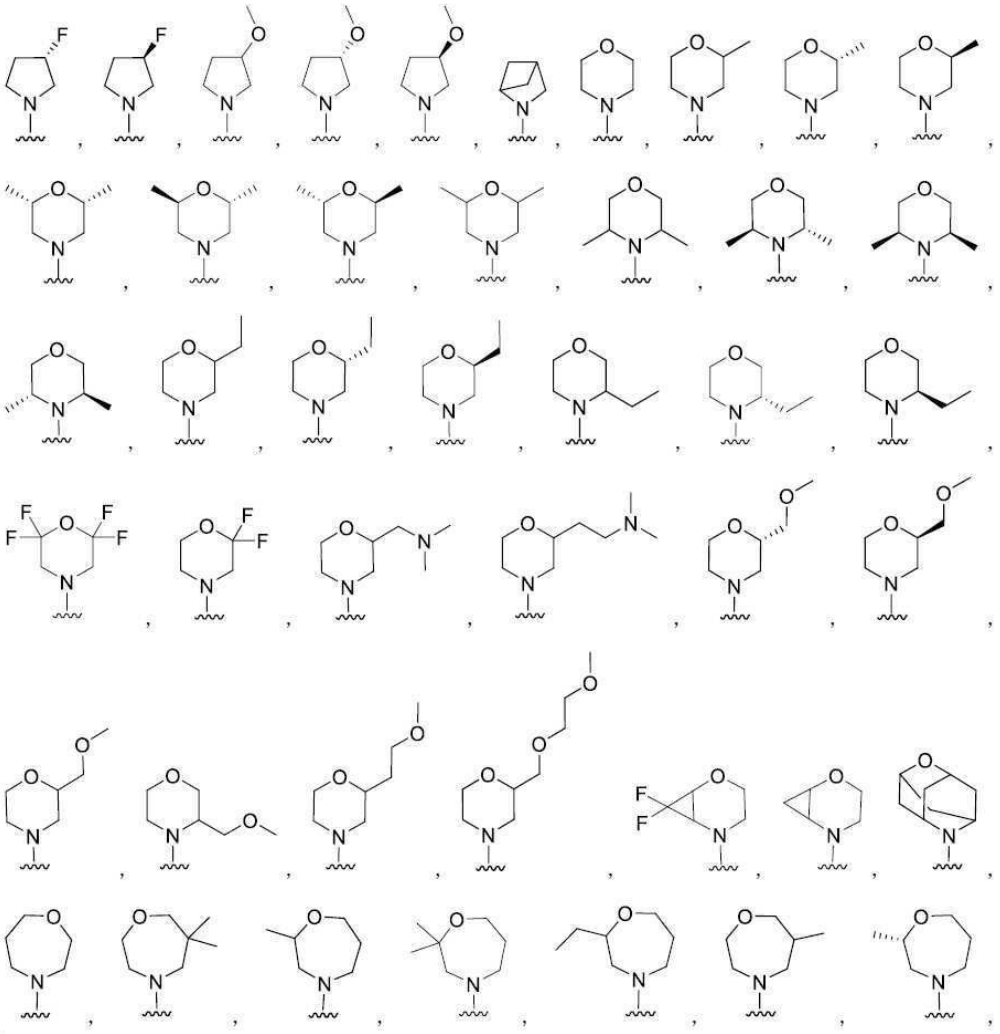
청구항 63

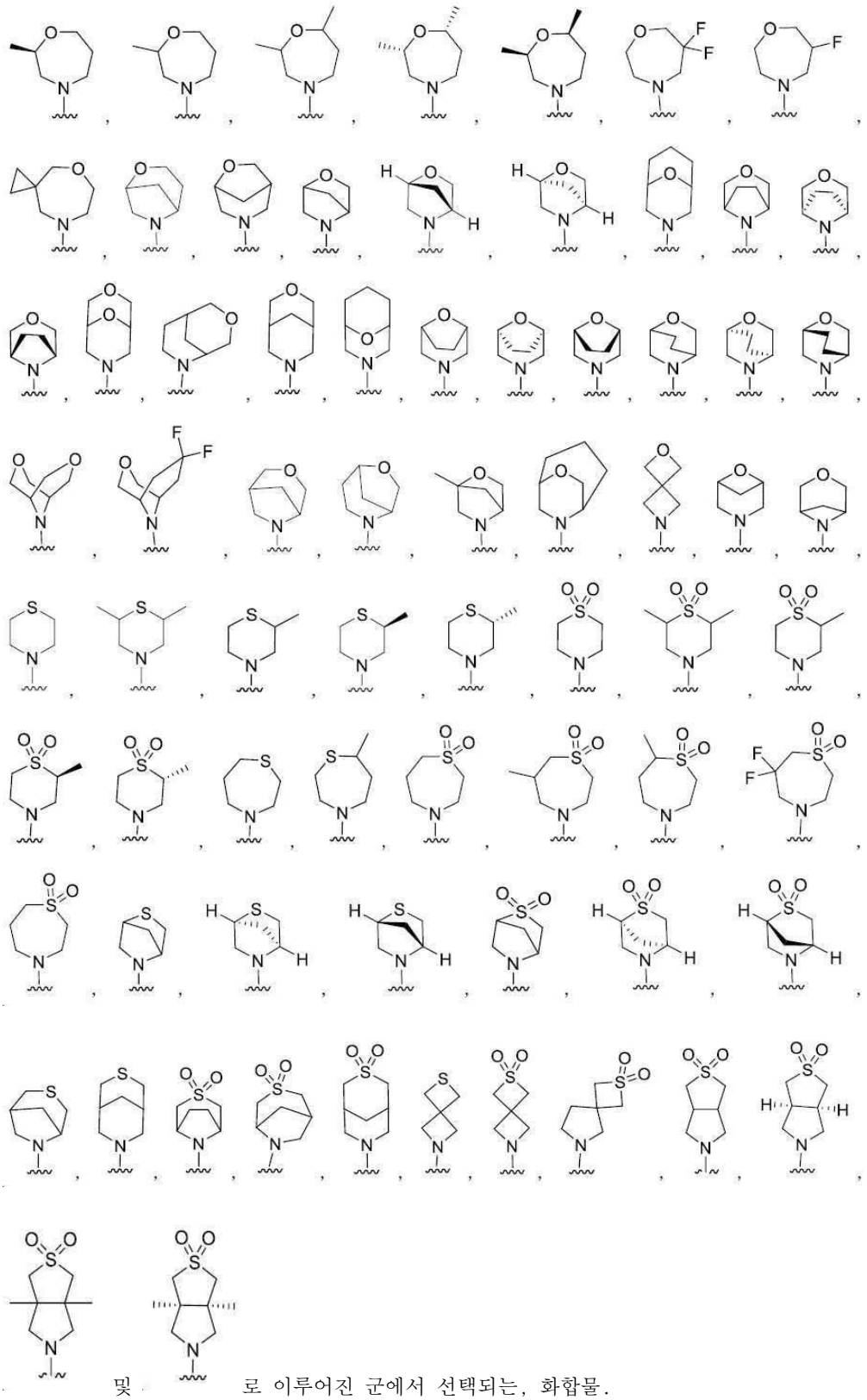
제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}의 상기 4-10원 헤테로고리는 플루오로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 64

제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}의 상기 4-10원 헤테로고리는 비치환되는, 화합물.

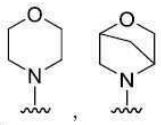
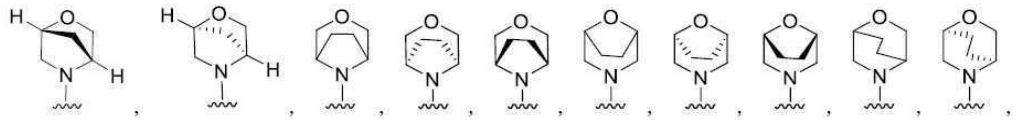
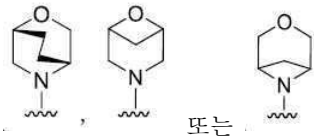
청구항 65

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}는  , 



및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 66

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}는 비치환된  ,  ,  또는 인, 화합물.

청구항 67

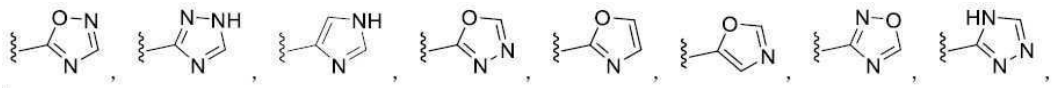
제57항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, u는 1인, 화합물.

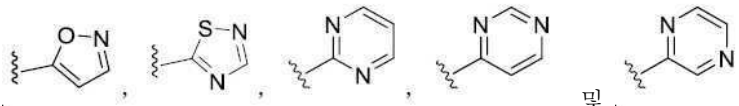
청구항 68

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 치환된, 피리미딘일, 피라진일, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 이미다졸릴, 4*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-싸이아다이아졸릴 및 아이속사졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 69

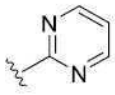
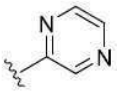
제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 치환된,



 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

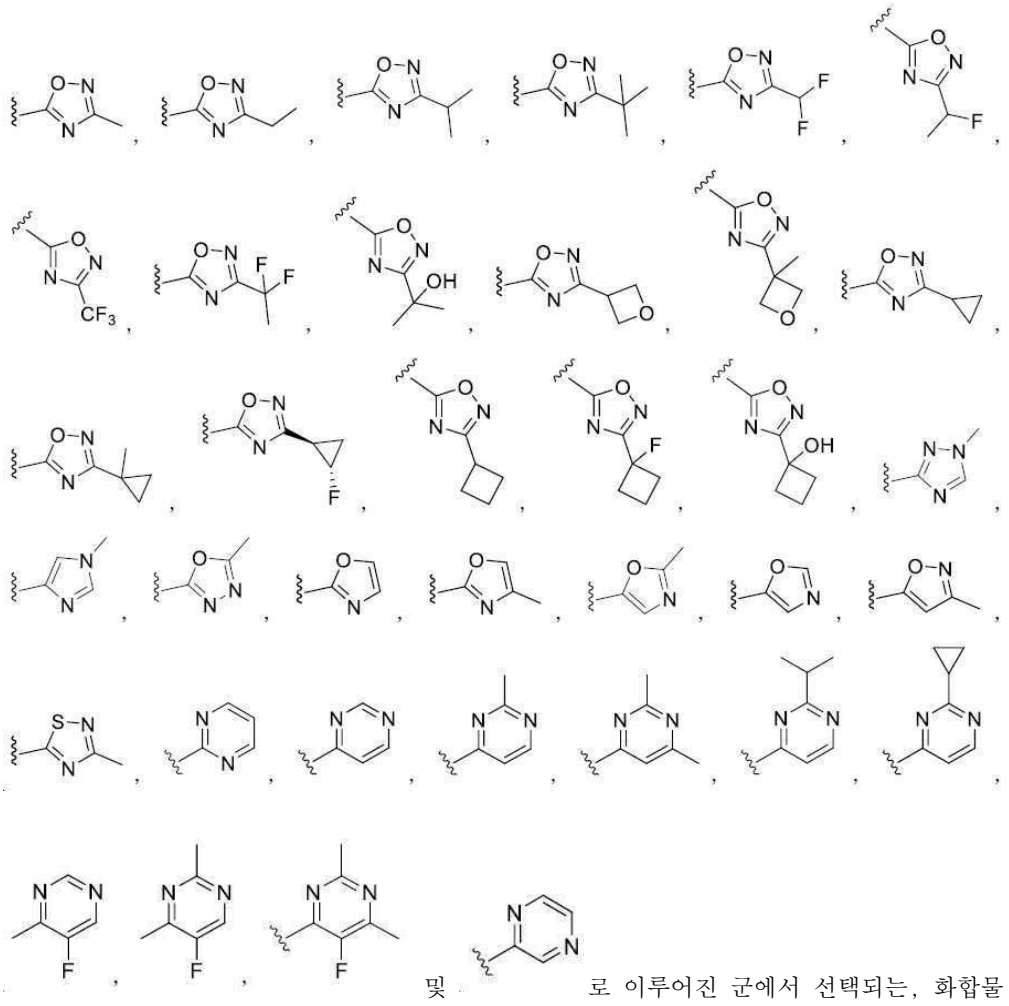
청구항 70

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는

두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 치환된,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 71

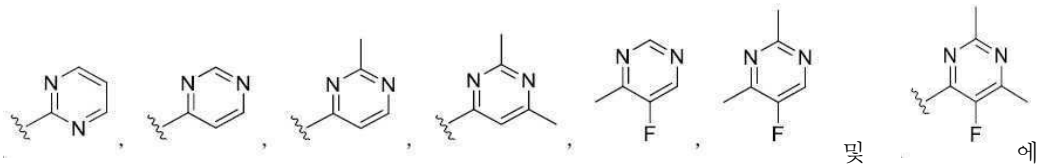
제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}는



로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}는



에서 선택되는, 화합물.

청구항 73

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}에 대한 부착 지점은 탄소 원자상에 있는, 화합물.

청구항 74

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 $-CH_2-R^{34}$인, 화합물.

청구항 75

제1항 내지 제44항 및 제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 R^{34}인, 화합물.

청구항 76

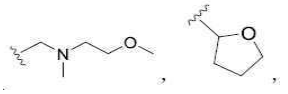
제1항 내지 제44항 및 제68항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 R^{35}인, 화합물.

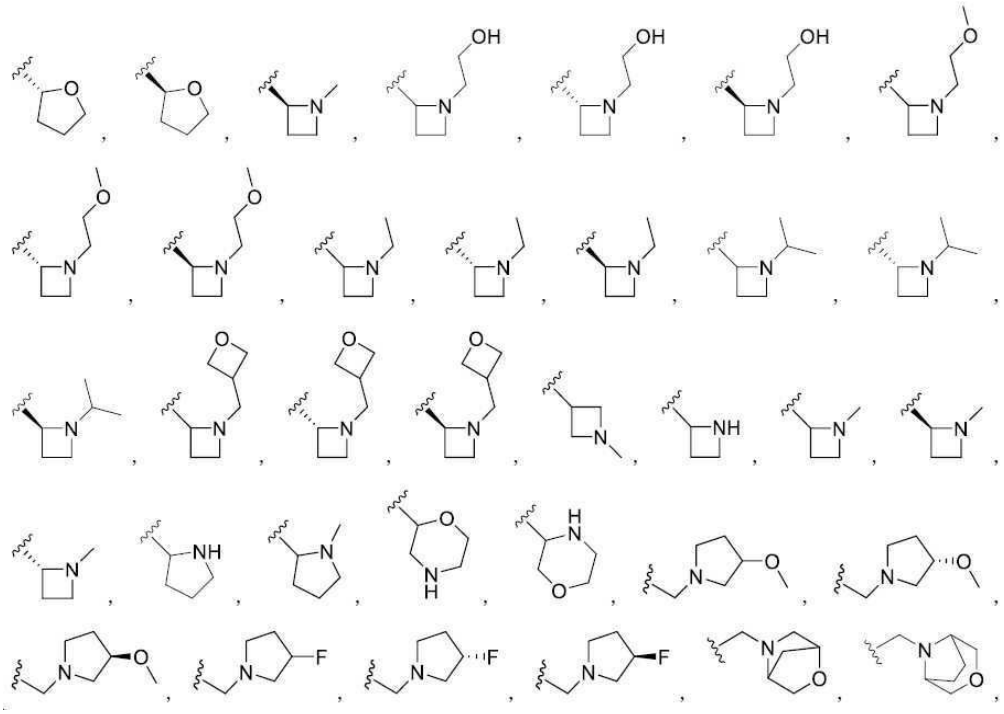
청구항 77

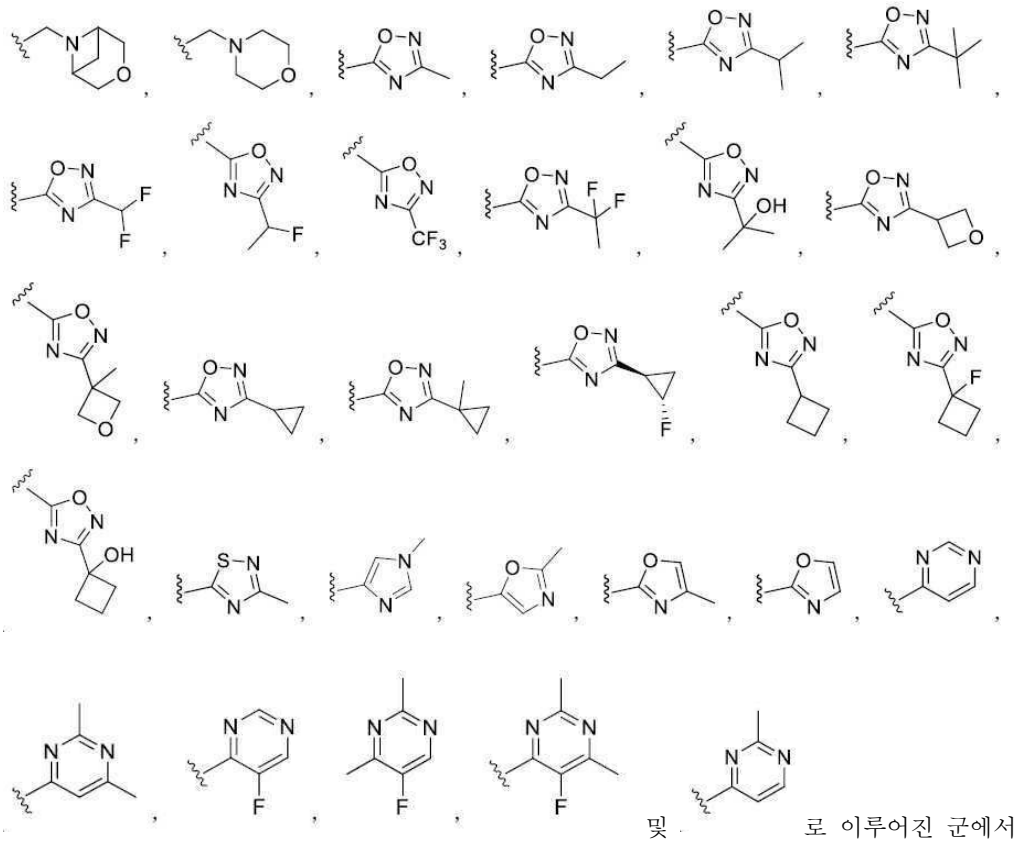
제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 H인, 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -C(O)-사이클로프로필, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2$-사이클로프로필,







및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 79

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 R^{2e}인, 화합물.

청구항 80

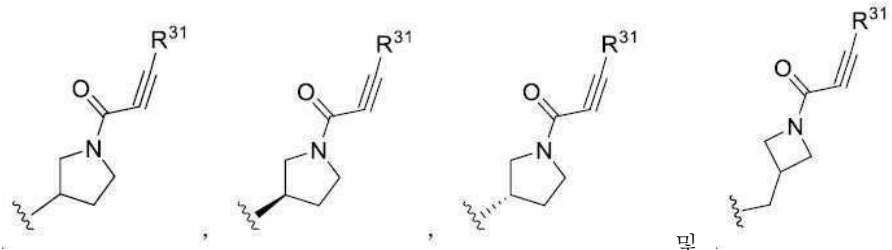
제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^{28}은 메틸인, 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, t는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는



및 로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 아제티딘기 및 피롤리딘기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 아제티딘기 및 피롤리딘기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

청구항 84

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, v는 1인, 화합물.

청구항 85

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, p는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 86

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R^{31}은 $-CH_2-NR^{32}R^{33}$ 및 $-(CH_2)_p-R^{36}$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 87

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32} 및 R^{33}은 메틸 및 에틸에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 88

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}은 질소 원자 및 임의로 유일한 헤테로원자로서 산소 원자를 함유하는 4-7원 단환식 헤테로고리이되, 상기 단환식 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 89

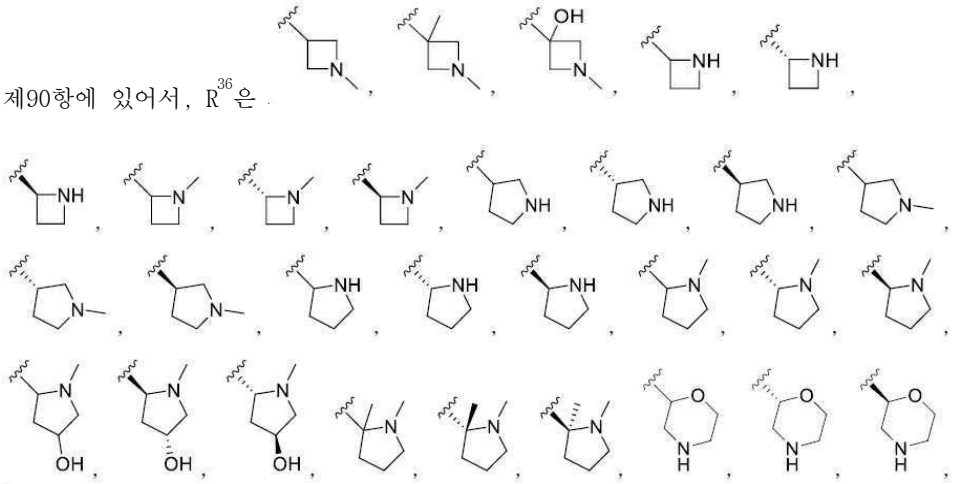
제88항에 있어서, R^{36}은 메틸 및 하이드록시에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

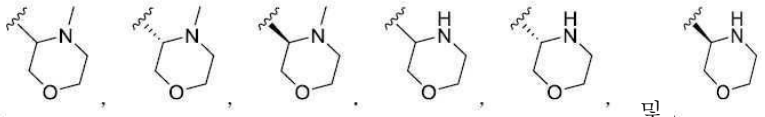
청구항 90

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}에 대한 부착 지점은 탄소 원자인, 화합물.

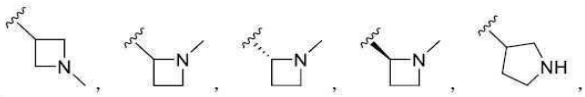
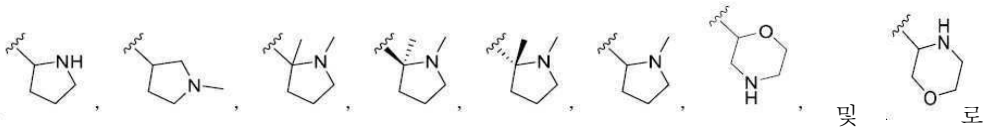
청구항 91

제90항에 있어서, R^{36}은




로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 92

제90항에 있어서, R^{36}은 

로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 93

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, p는 0인, 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}은 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-10원 헤테로고리이되, 상기 4-10원 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 95

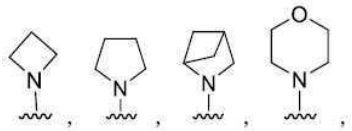
제94항에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된, 아제티딘, 피롤리딘, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥세인, 모폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인, 1,4-옥사제페인, 2-옥사-6-아자아다만테인, 5-옥사-8-아자스파이로[2.6]노네인, 2-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-2-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,7-다이옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,9-다이옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥테인, 7-옥사-2-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 9-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 6-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.2]노네인, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린 1,1-다이옥사이드, 1,4-싸이아제페인, 1,4-싸이아제페인 1,1-다이옥사이드, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-싸이아-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인 3,3-다이옥사이드, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.4]옥테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 및 헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-c]피롤 2,2-다이옥사이드에서 선택되는, 화합물.

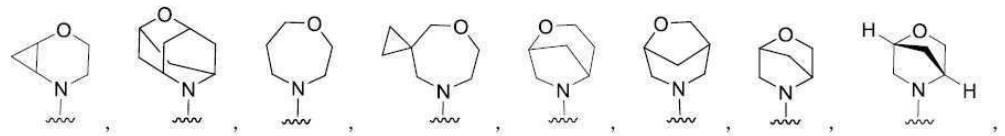
청구항 96

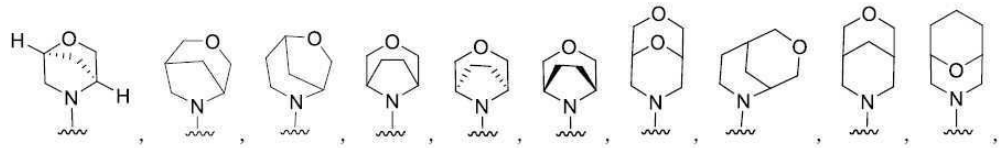
제94항 또는 제95항에 있어서, R^{36}에 대한 부착 지점은 상기 헤테로고리의 상기 질소 원자인, 화합물.

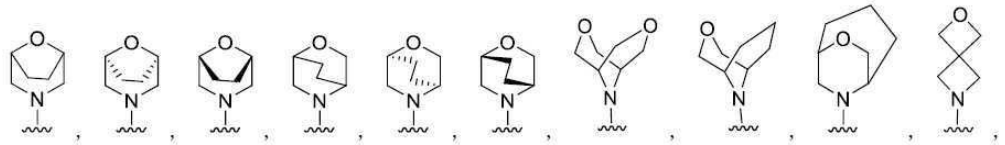
청구항 97

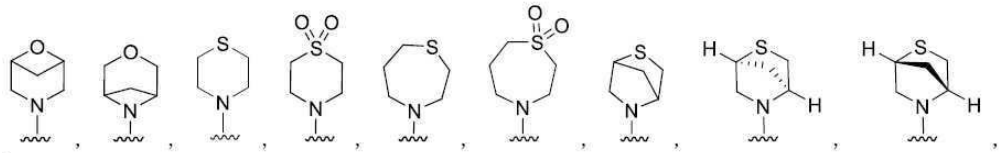
제96항에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,

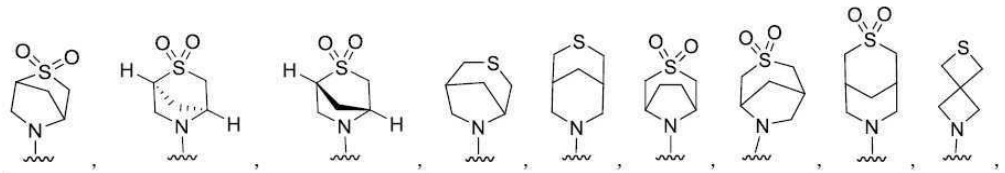


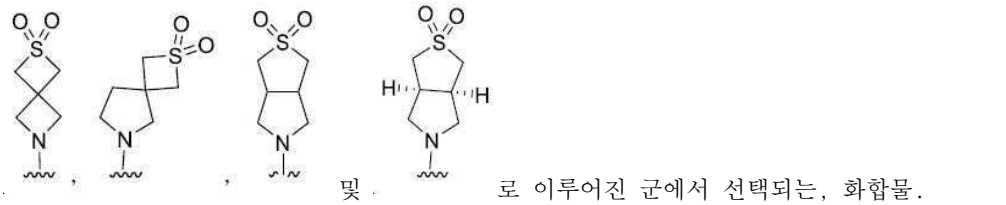








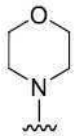


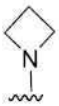


및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 98

제97항에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,



또는  인, 화합물.

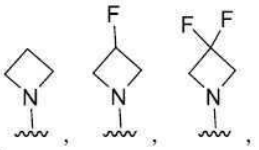
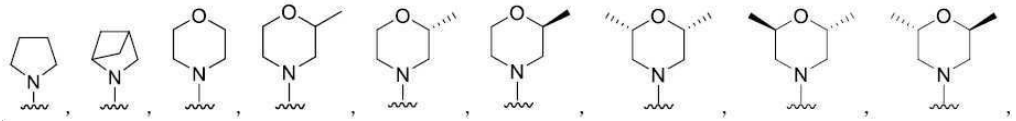
청구항 99

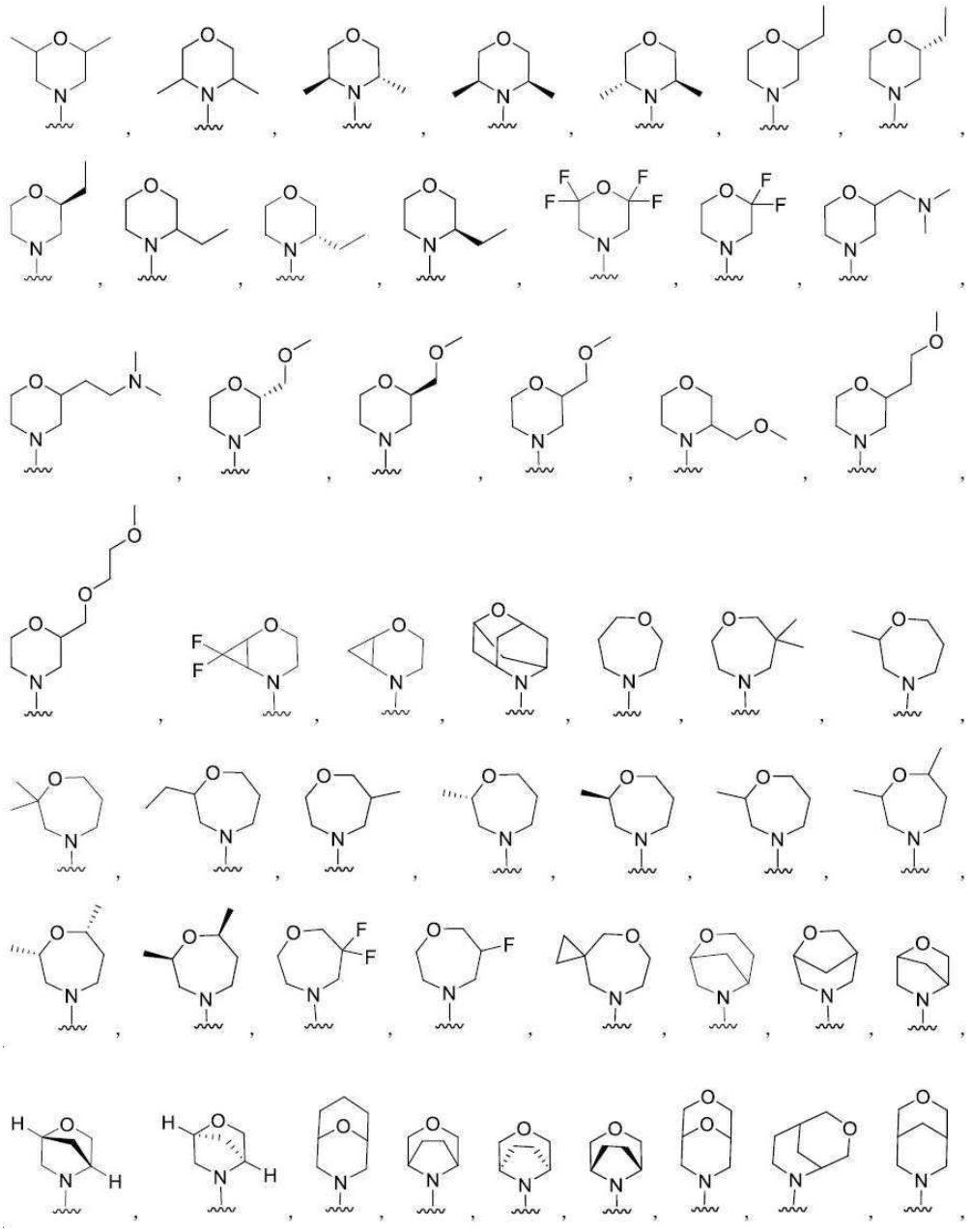
제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}의 상기 4-10원 헤테로고리는 플루오로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

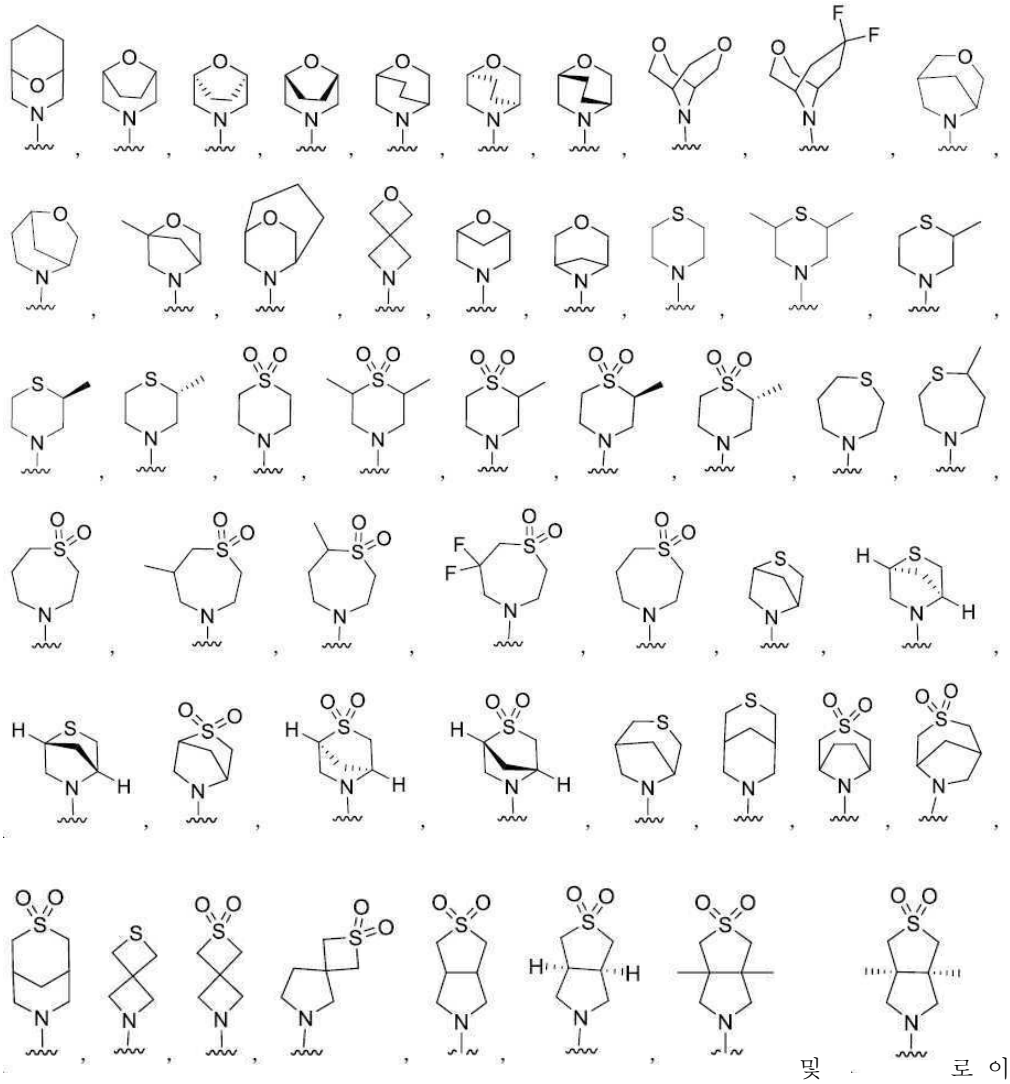
청구항 100

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}의 상기 4-10원 헤테로고리는 비치환되는, 화합물.

청구항 101

제94항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}은  ,  .

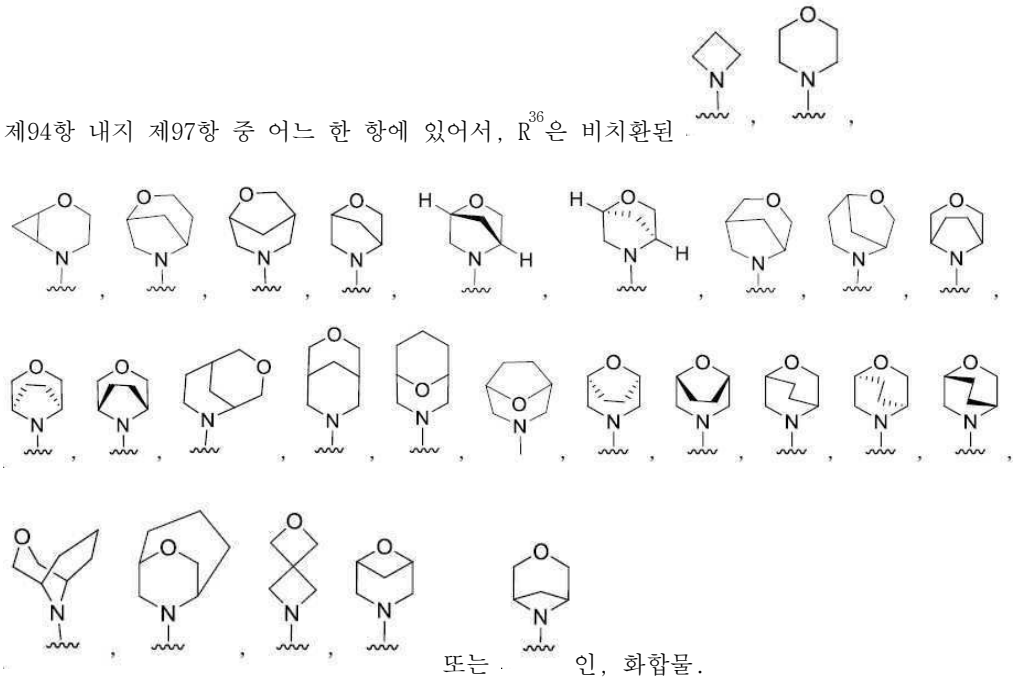




로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

청구항 102

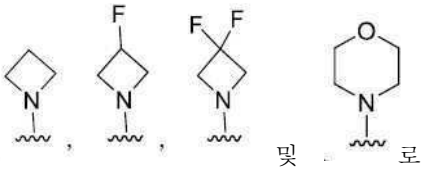
제94항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}은 비치환된



또는

인, 화합물.

청구항 103

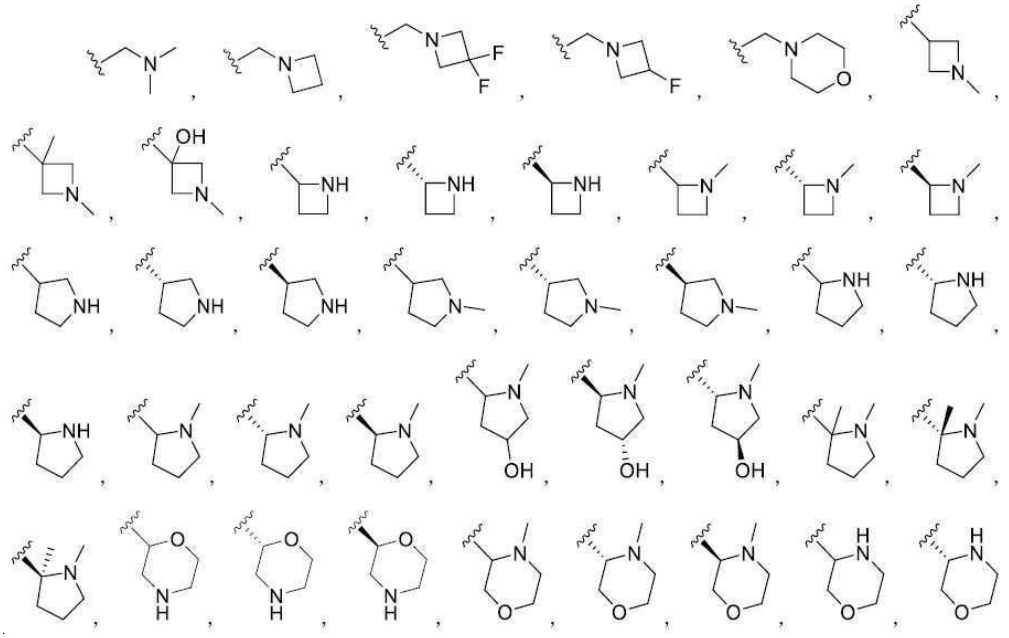
제94항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^{36}은  , , 및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

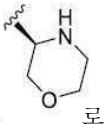
청구항 104

제94항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인, 화합물.

청구항 105

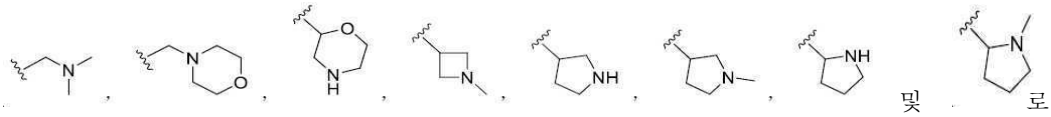
제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^{31}은



및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

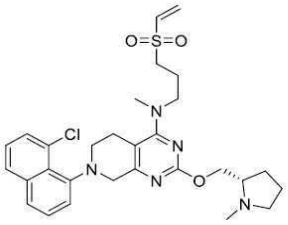
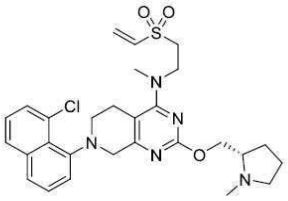
청구항 106

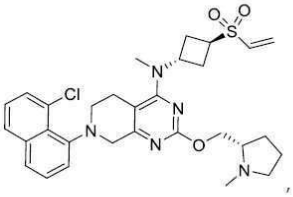
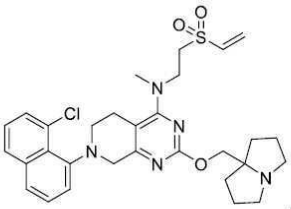
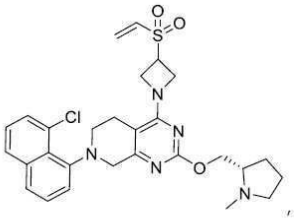
제1항 내지 제19항 및 제21항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^{31}은

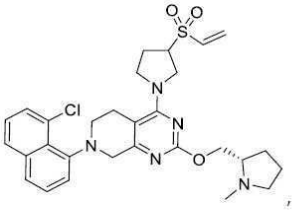
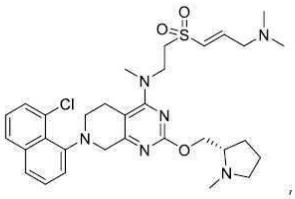
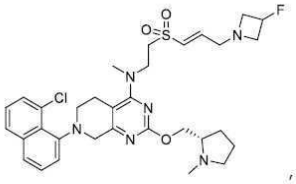


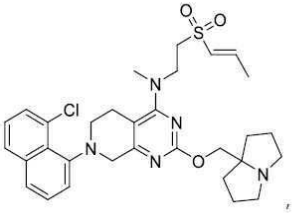
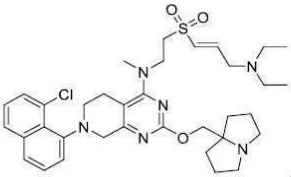
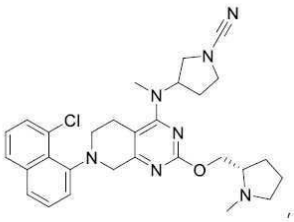
로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

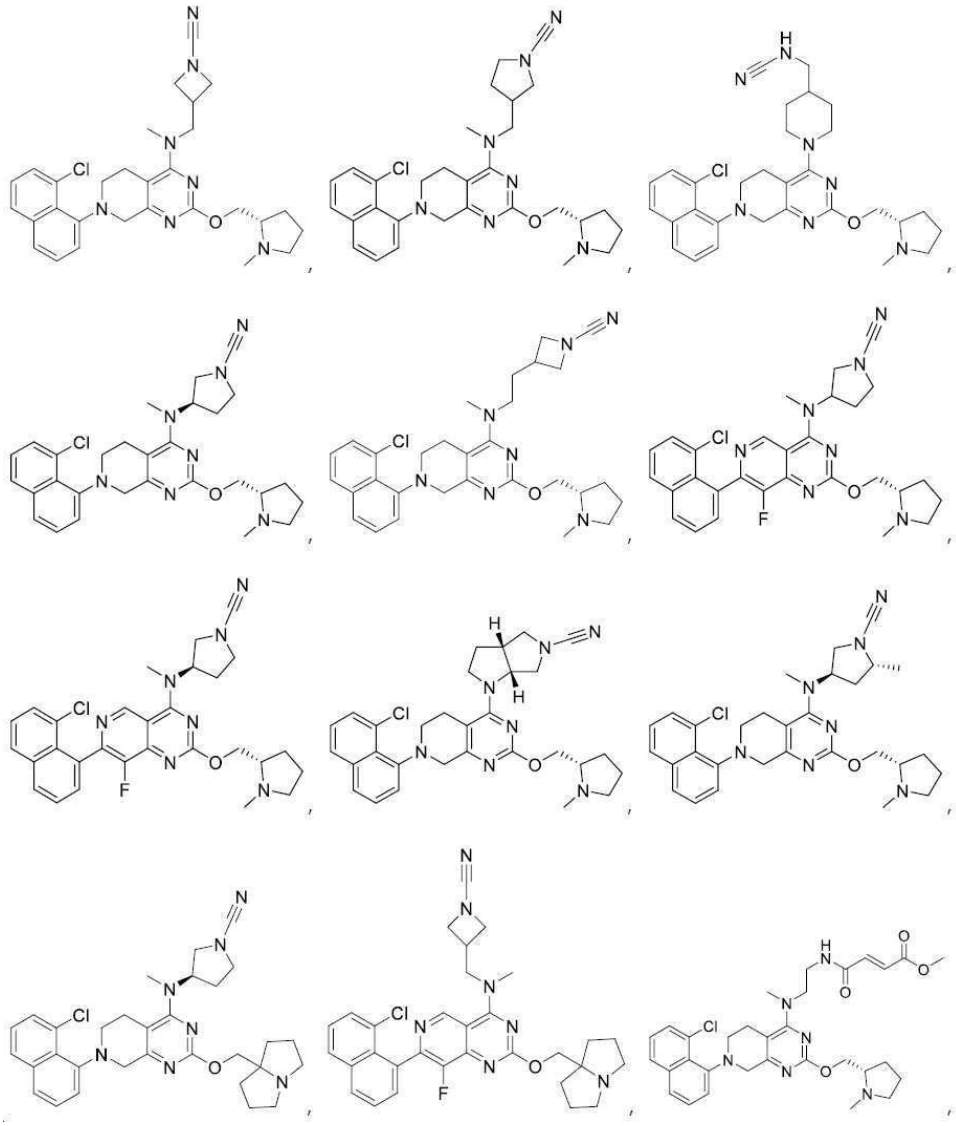
청구항 107

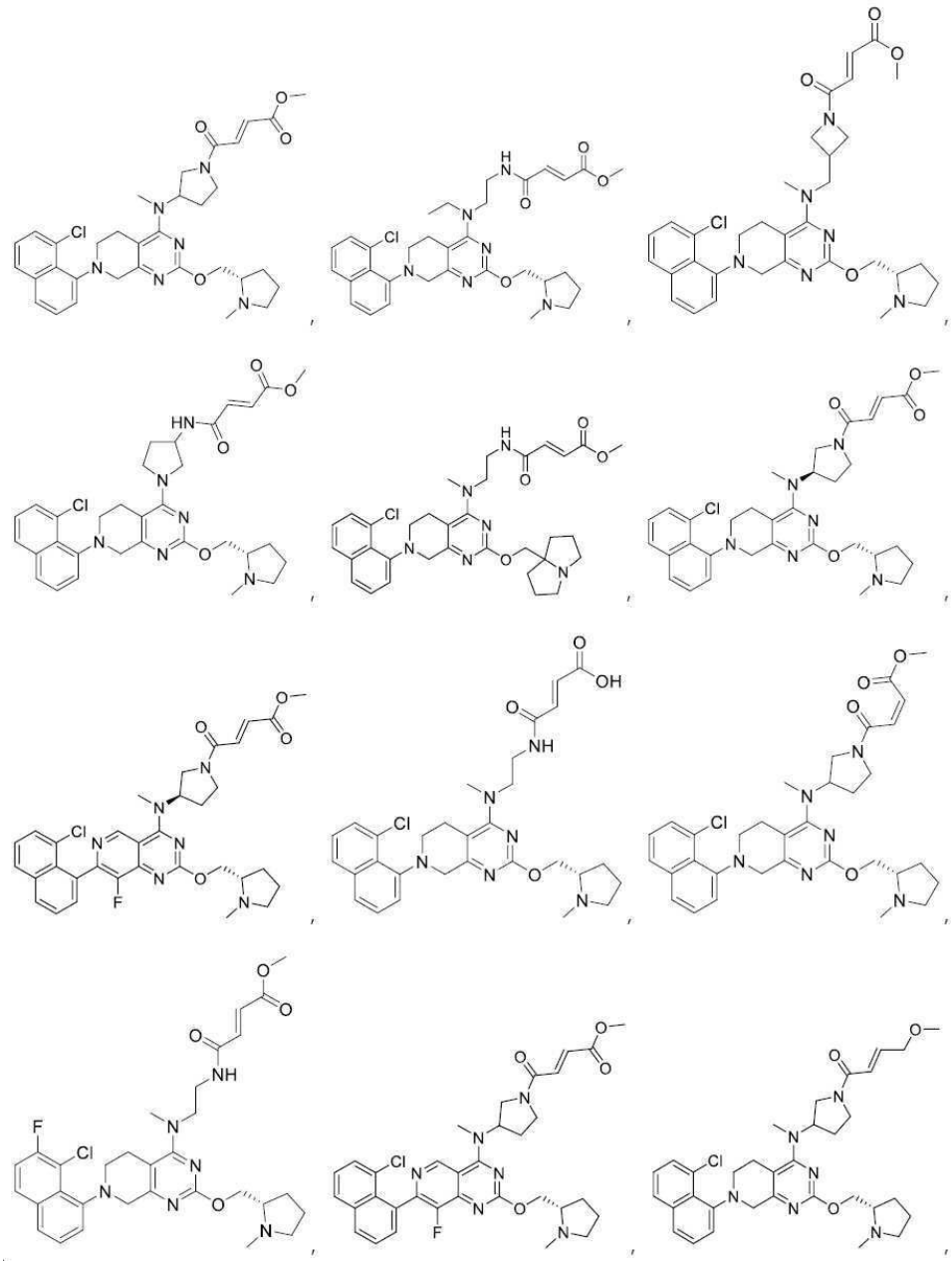
제1항에 있어서  

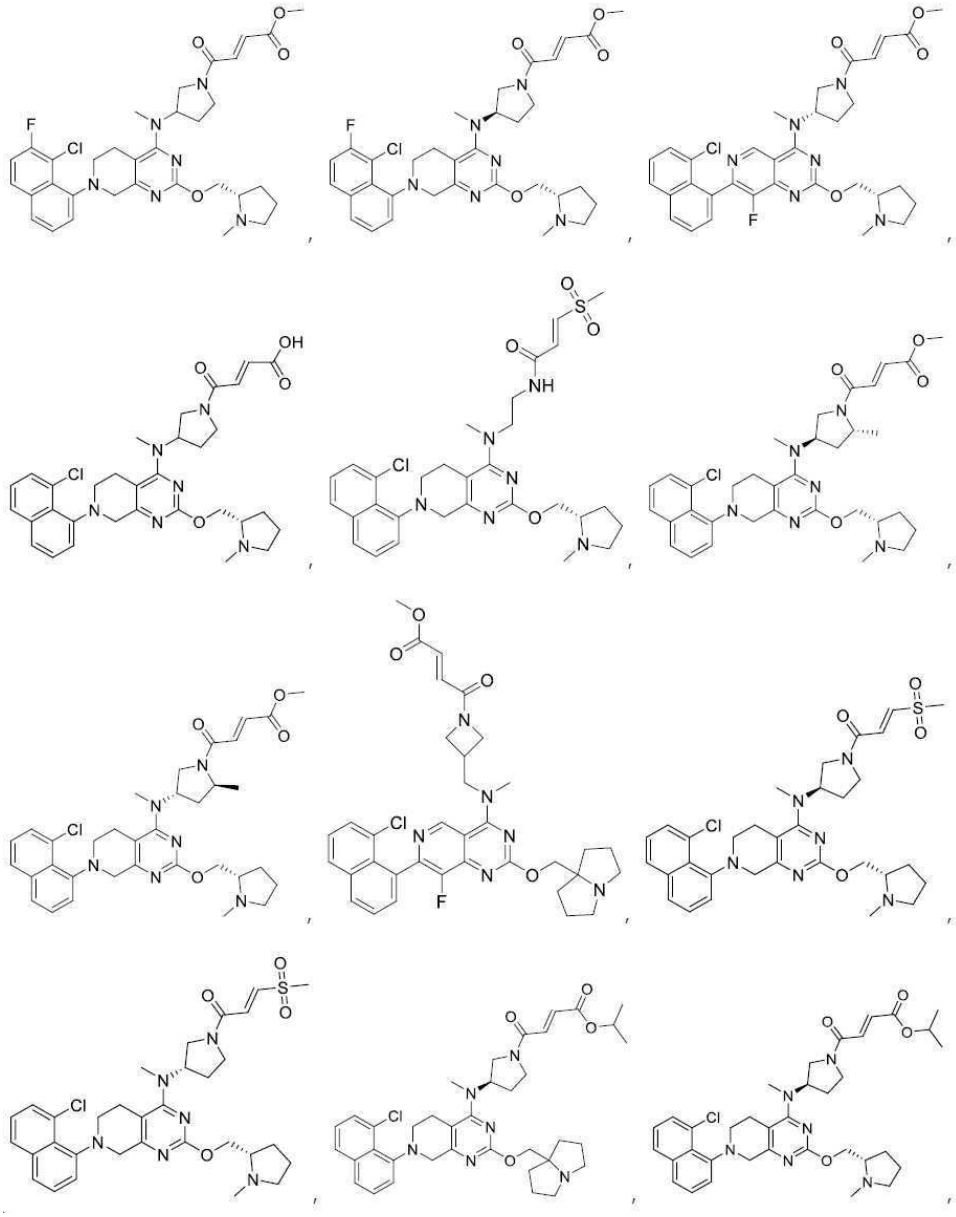
  

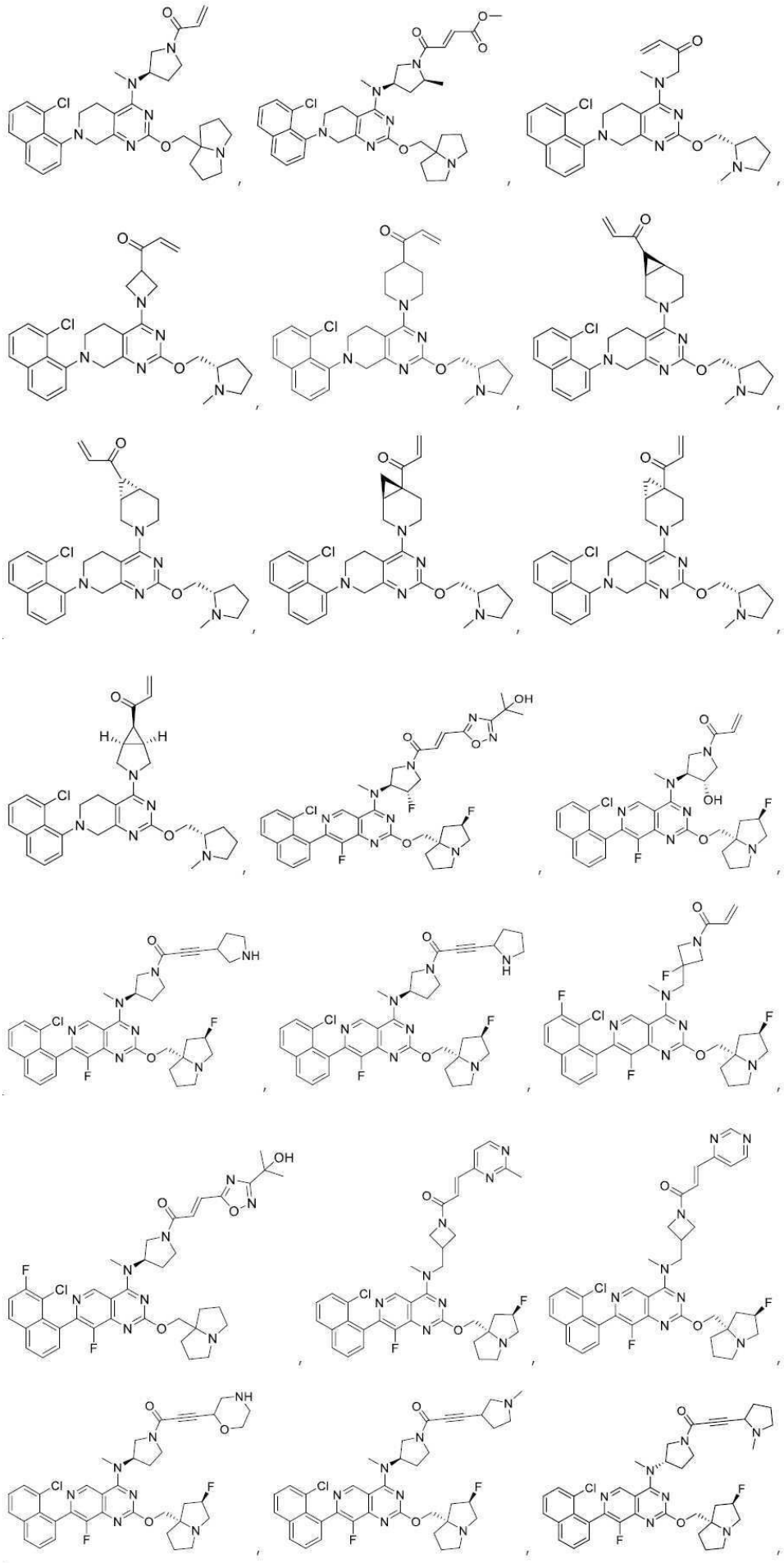
  

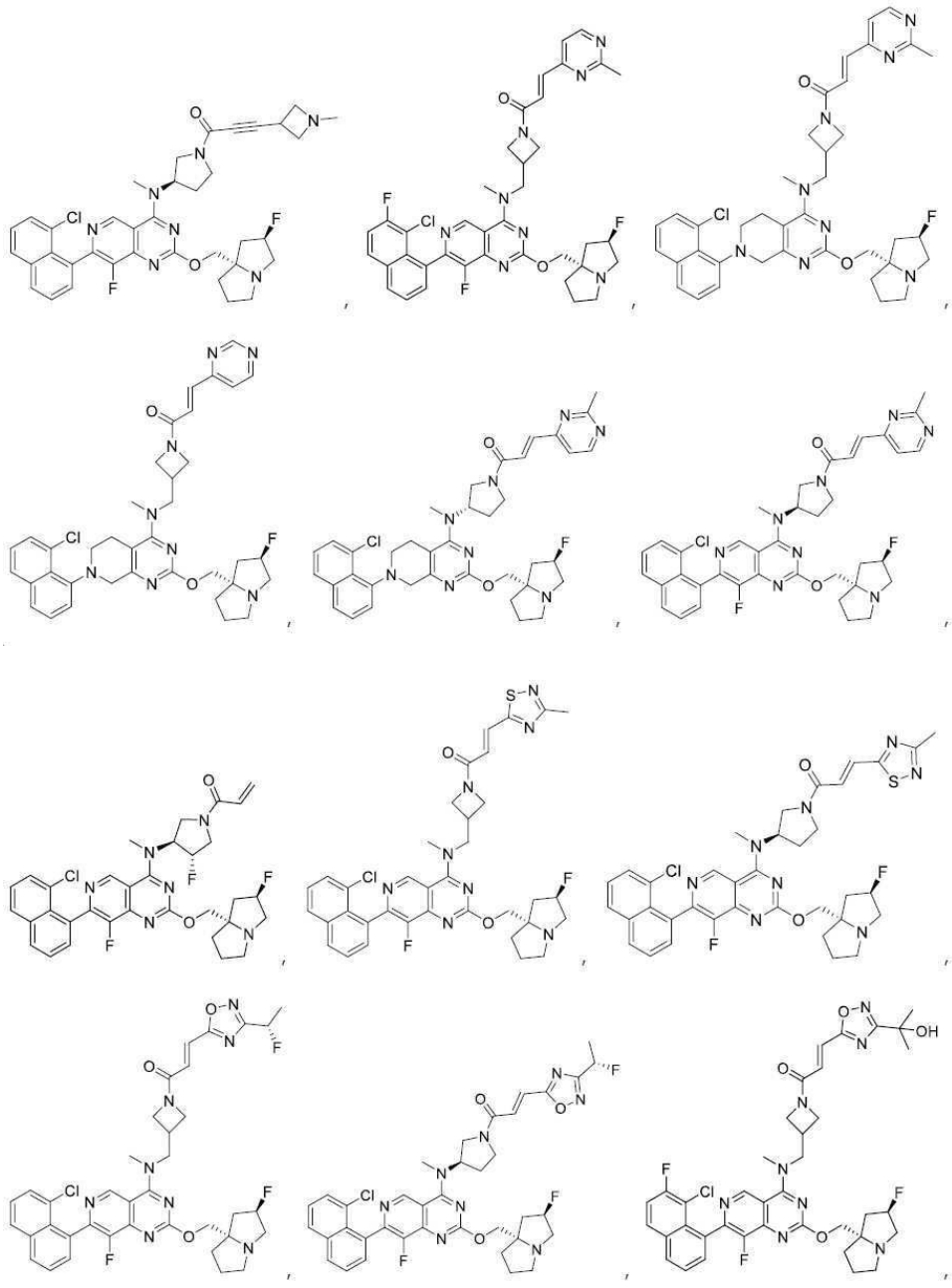
  

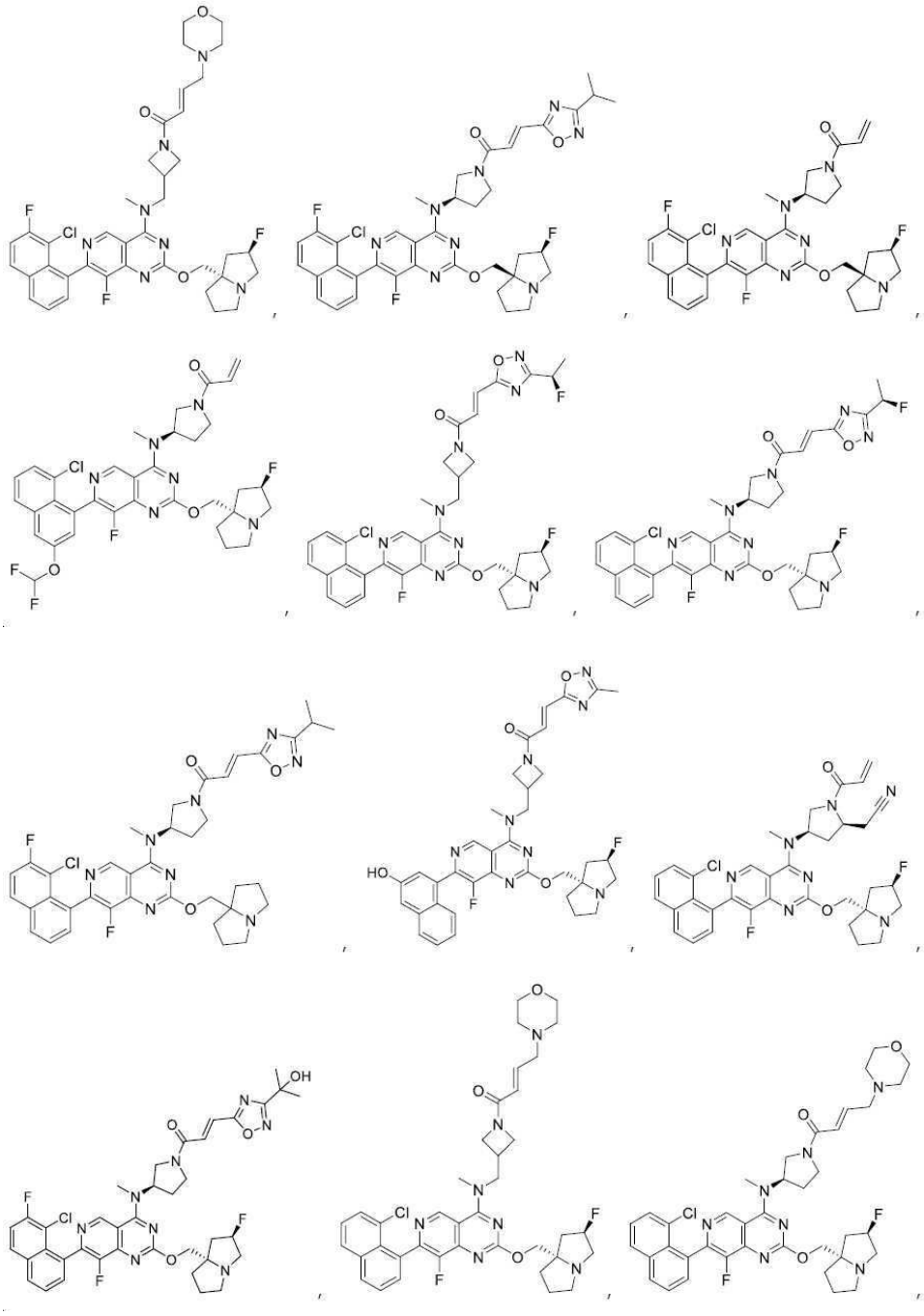


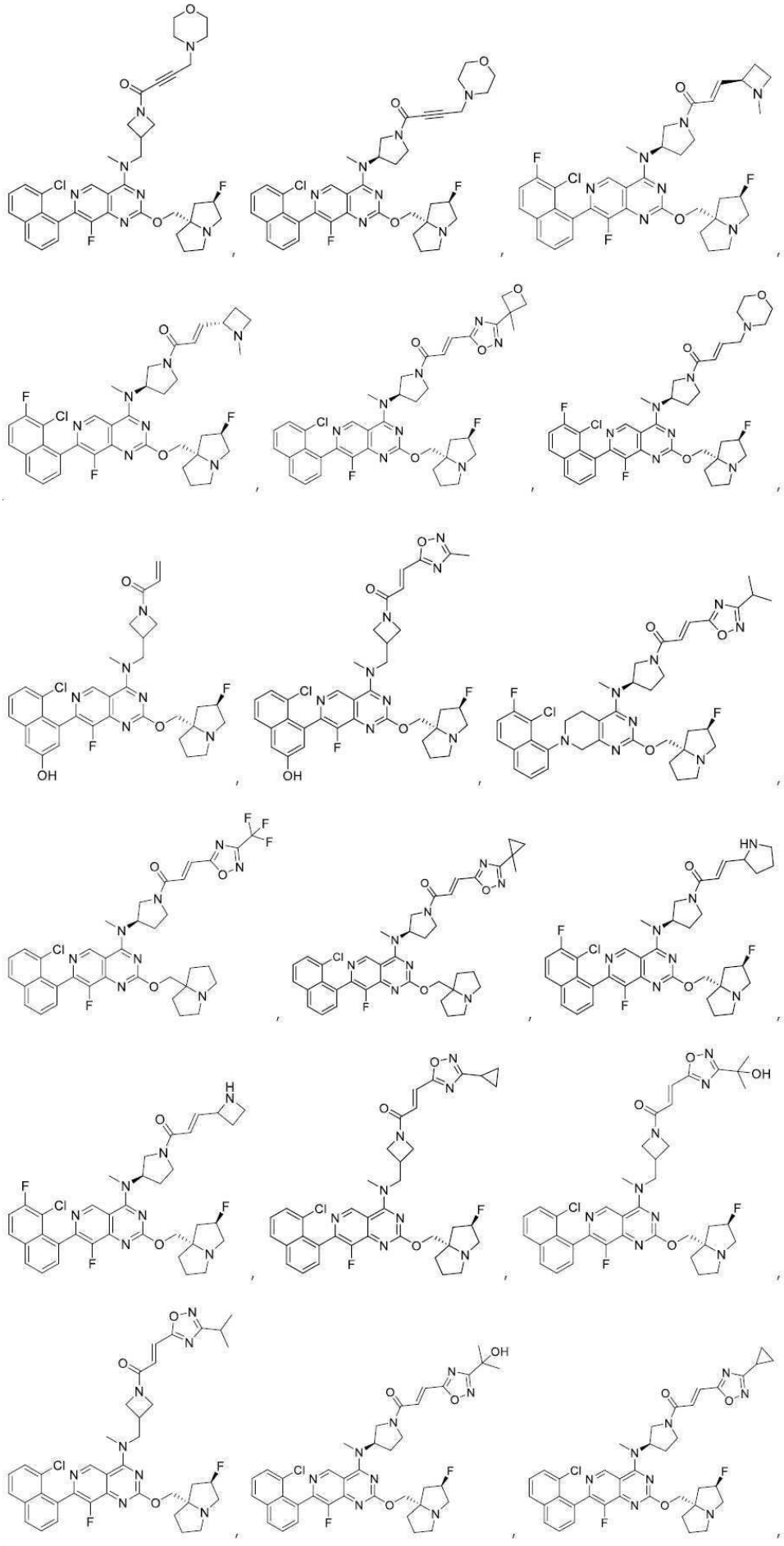


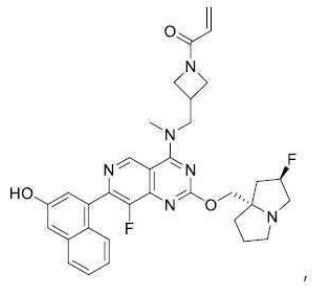
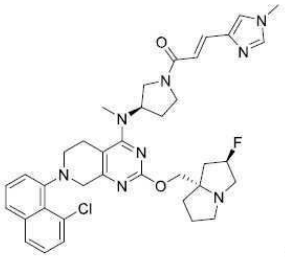
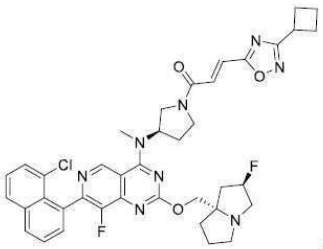
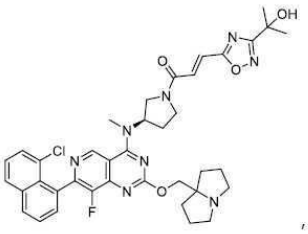
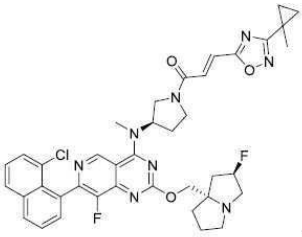
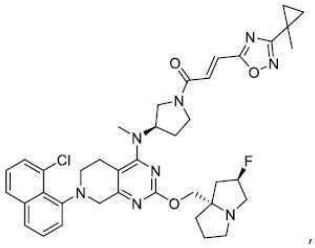
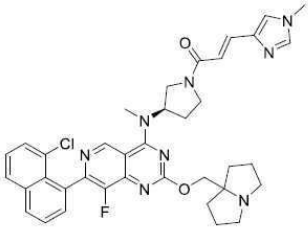
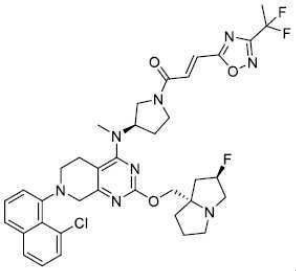
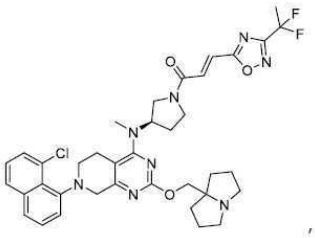
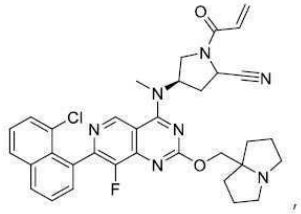
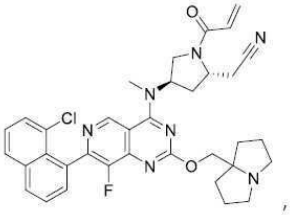
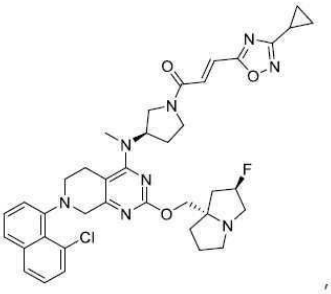


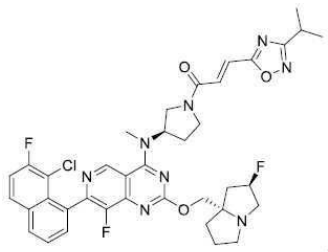
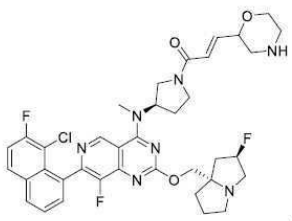
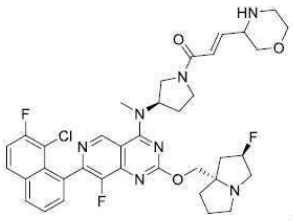
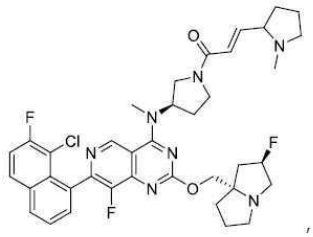
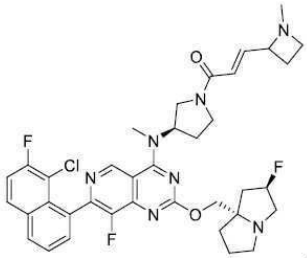
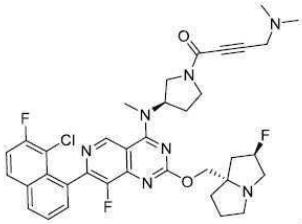
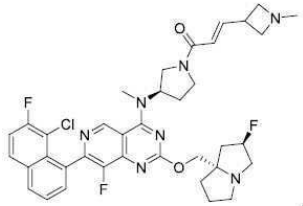
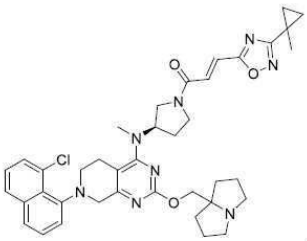
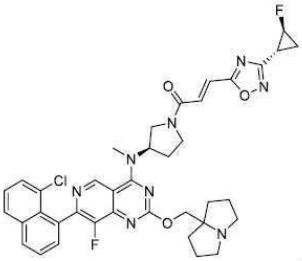
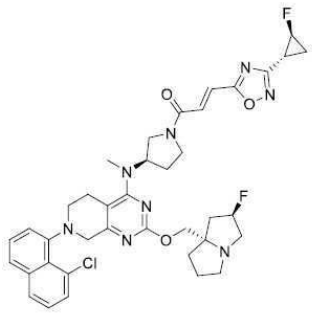
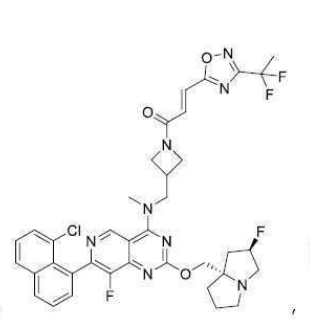
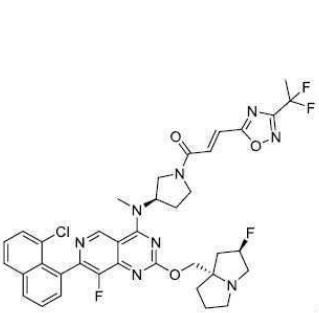









,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

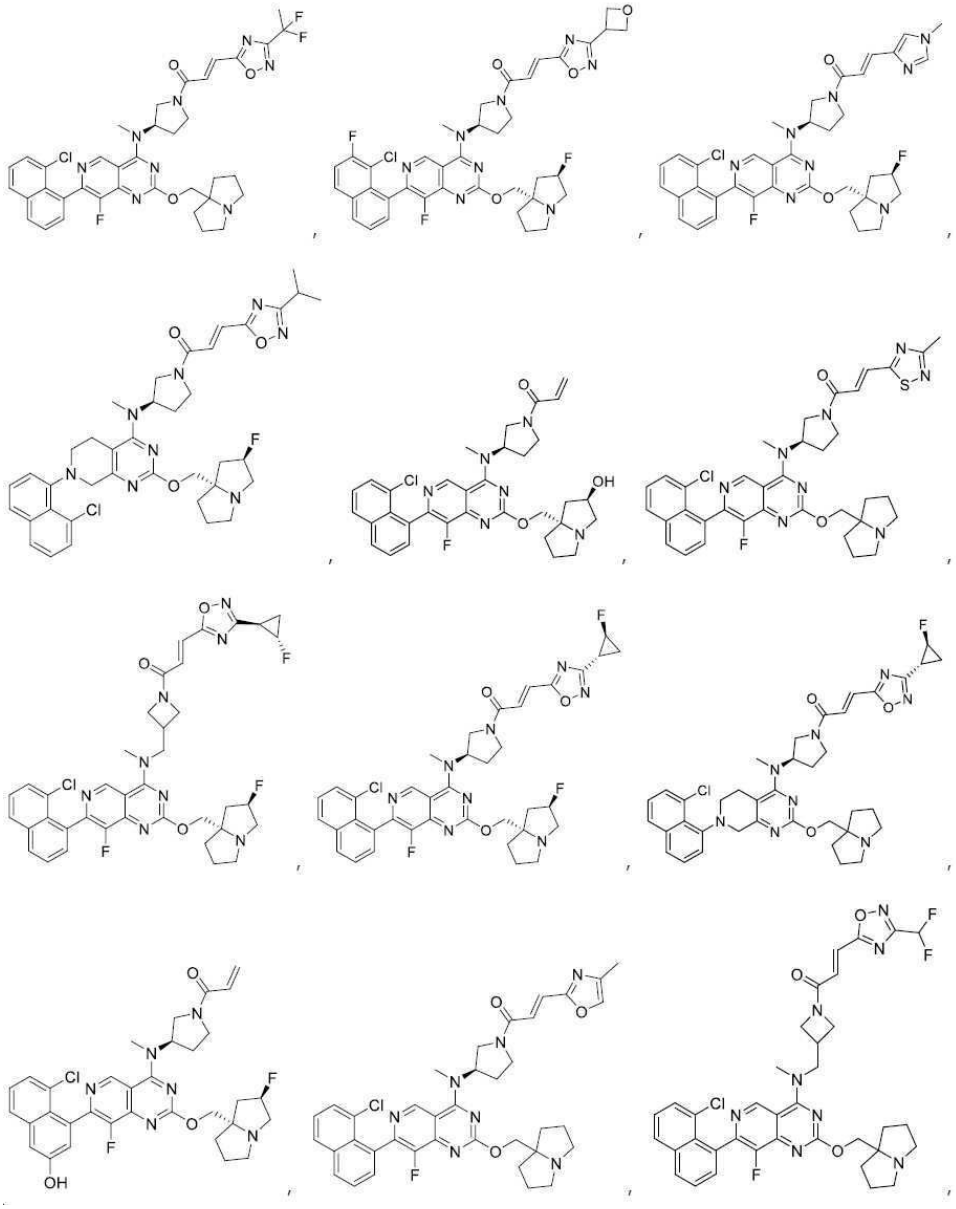
,

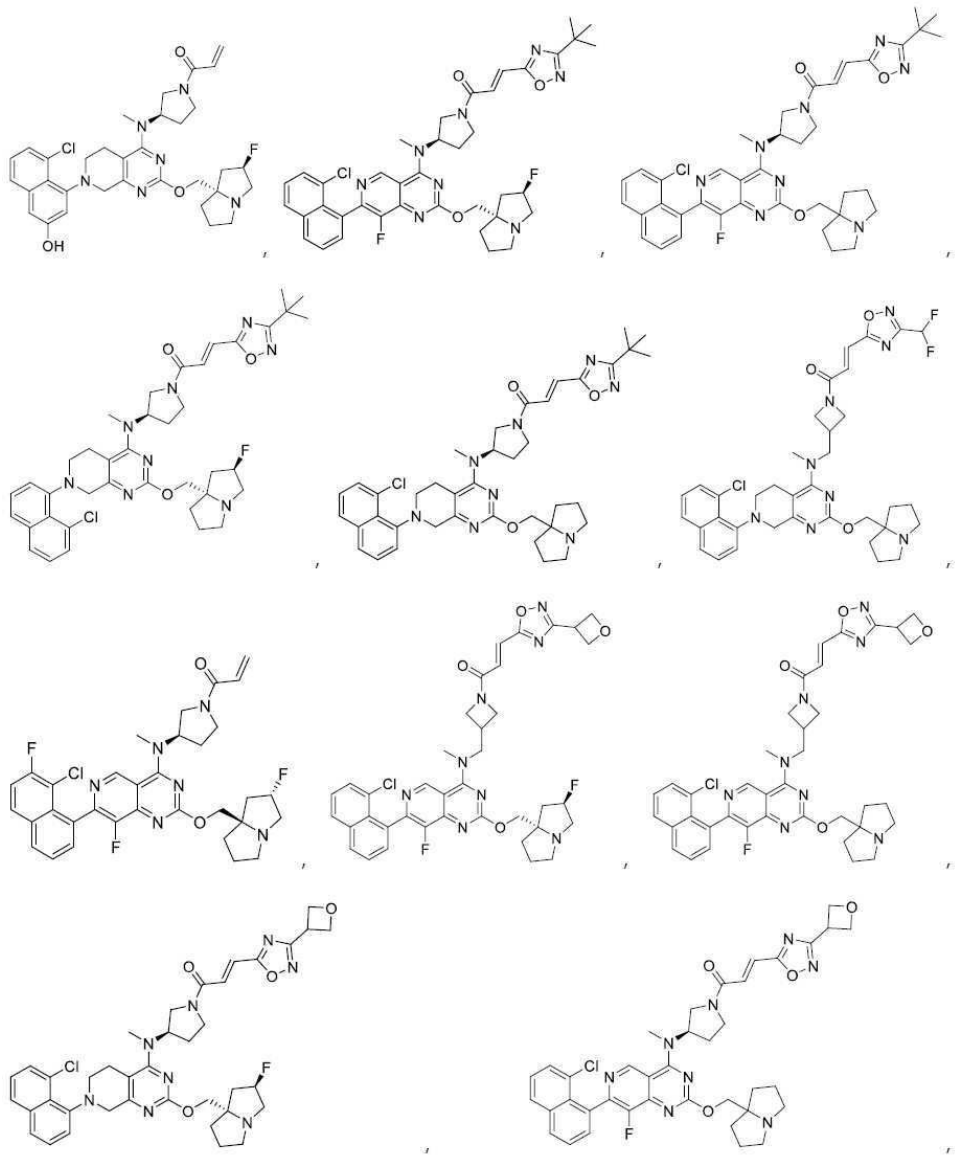
,

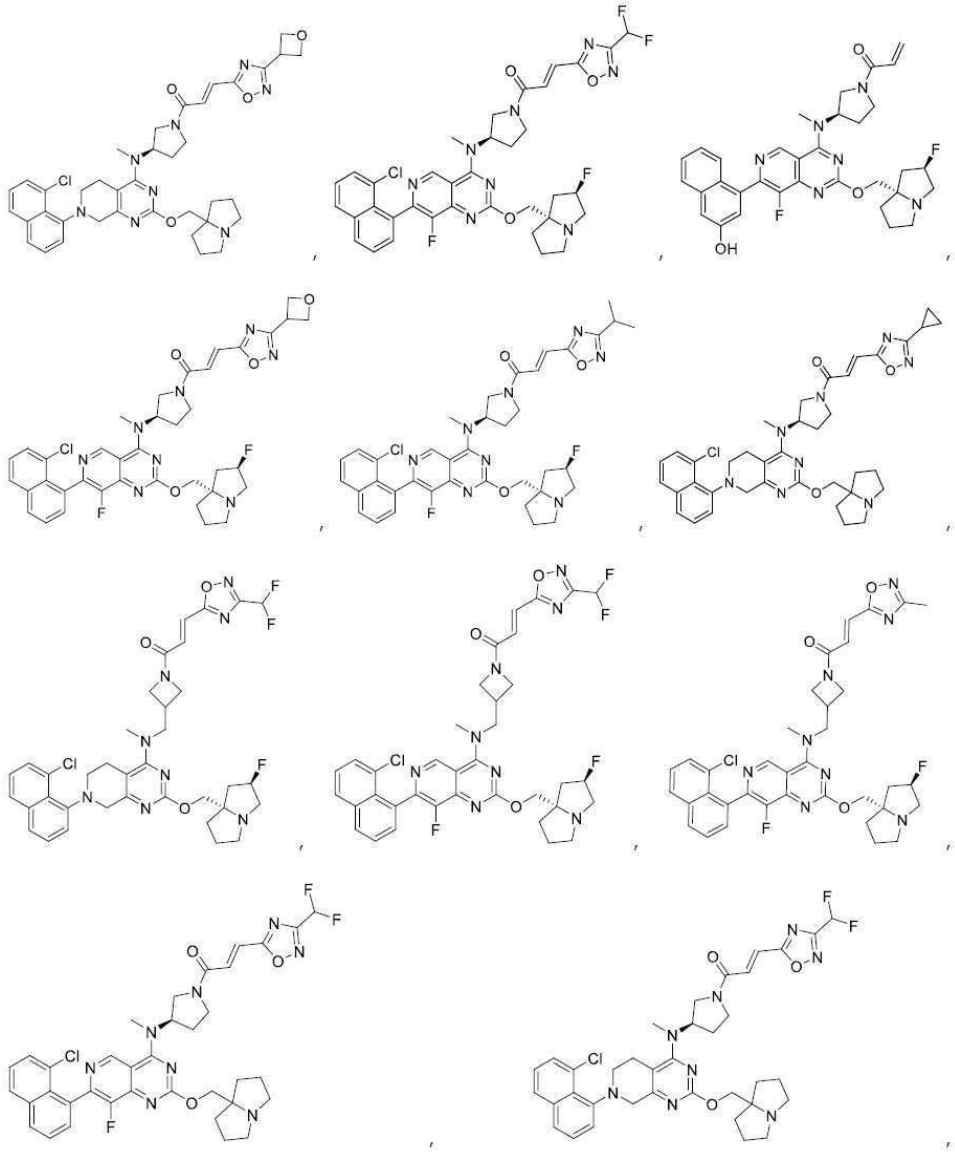
,

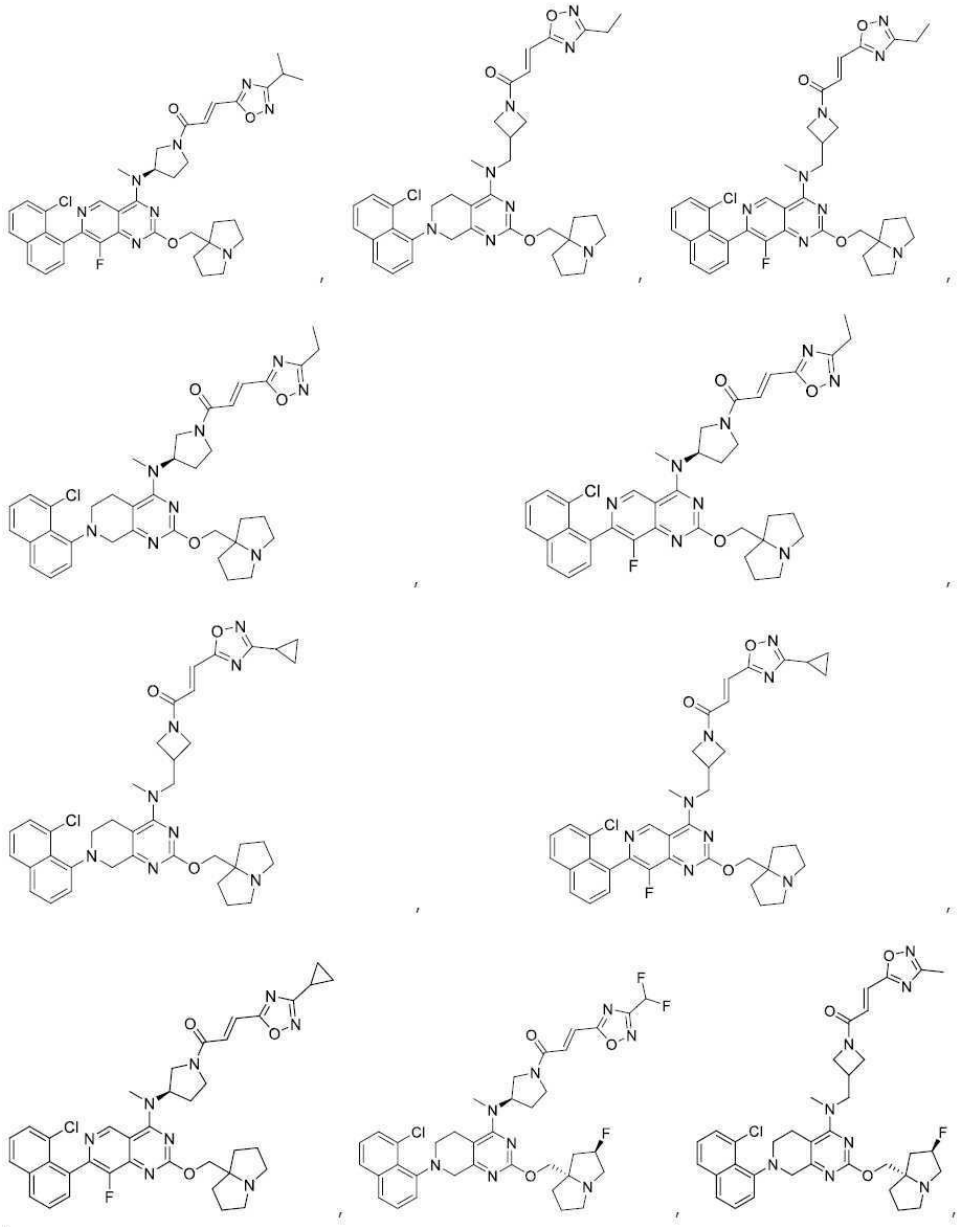
,

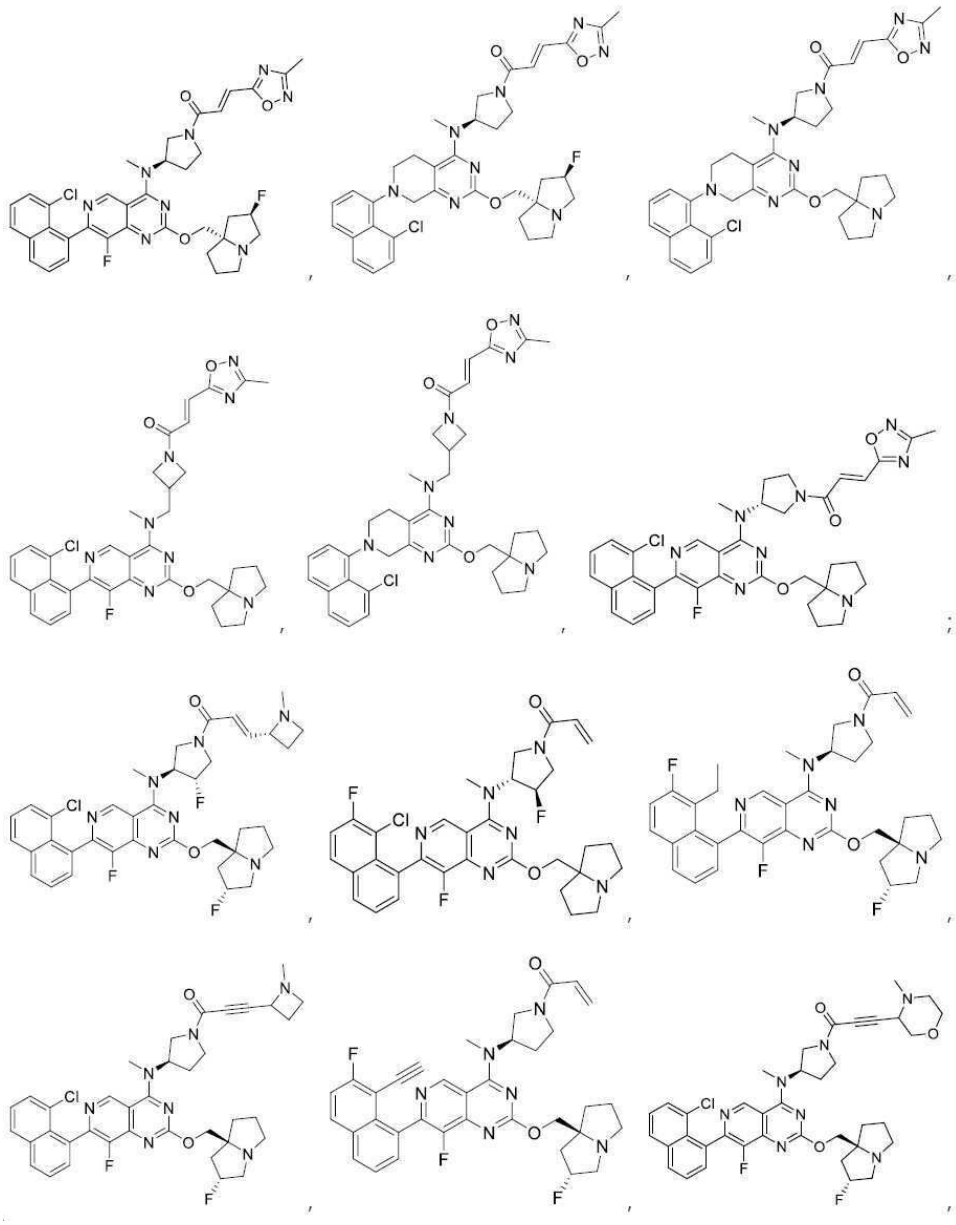
,

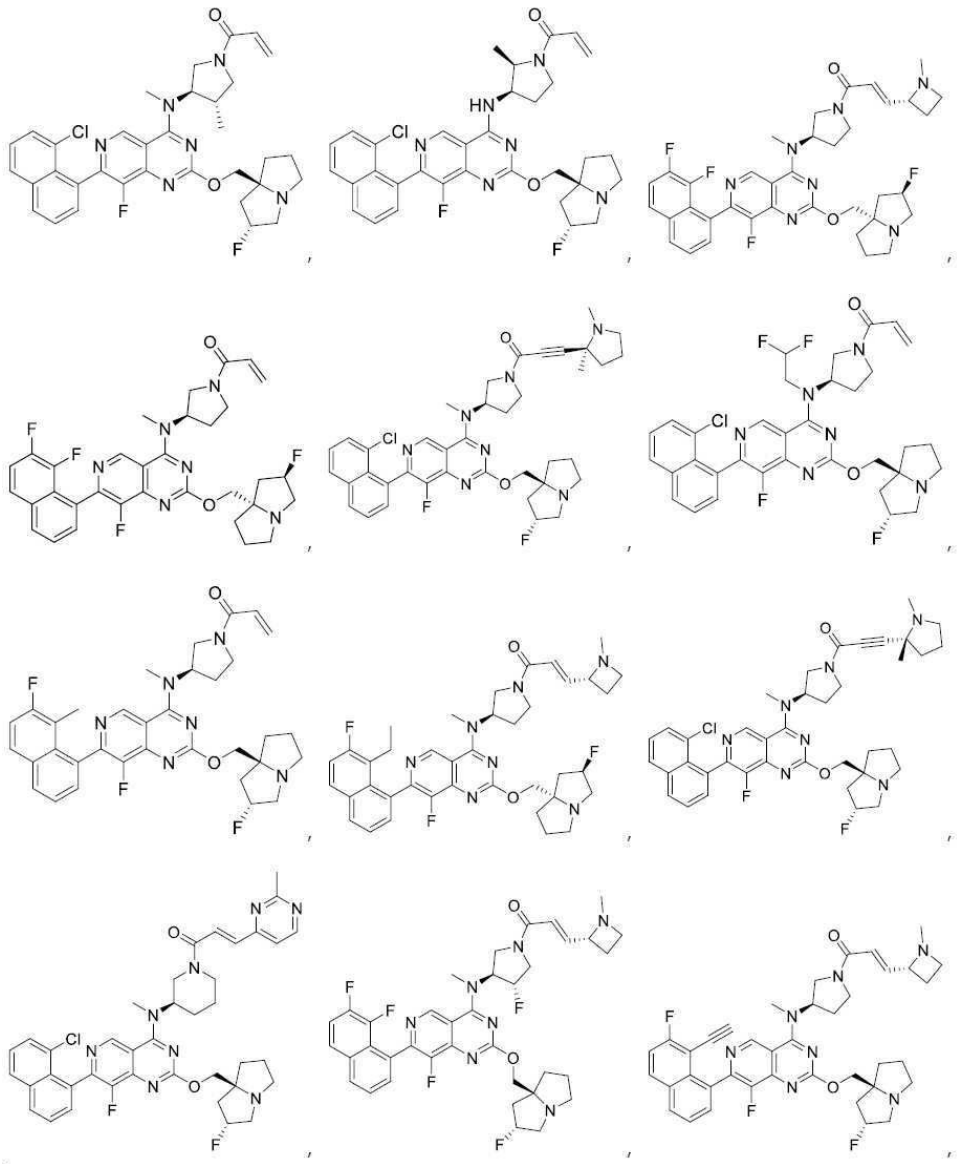


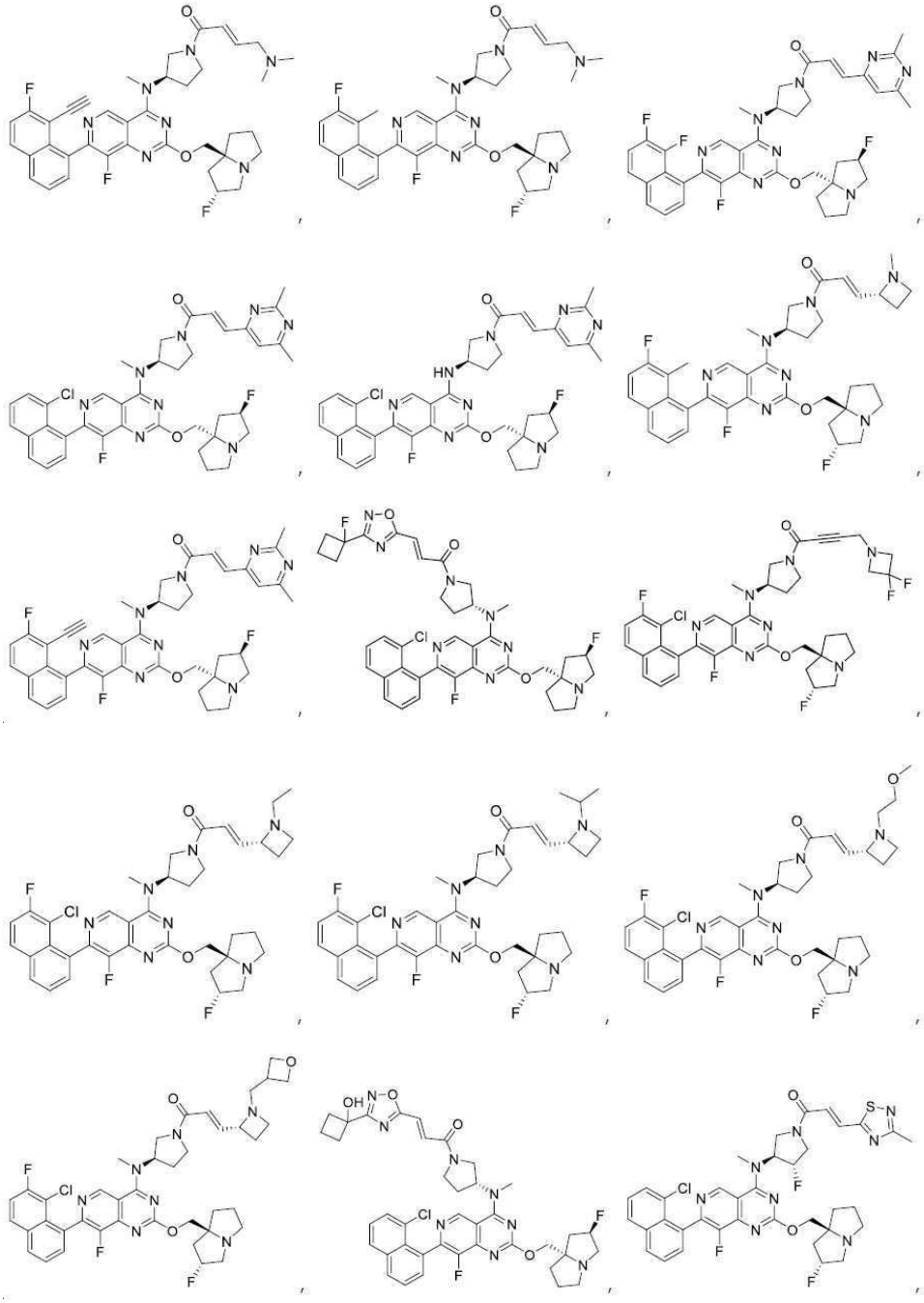


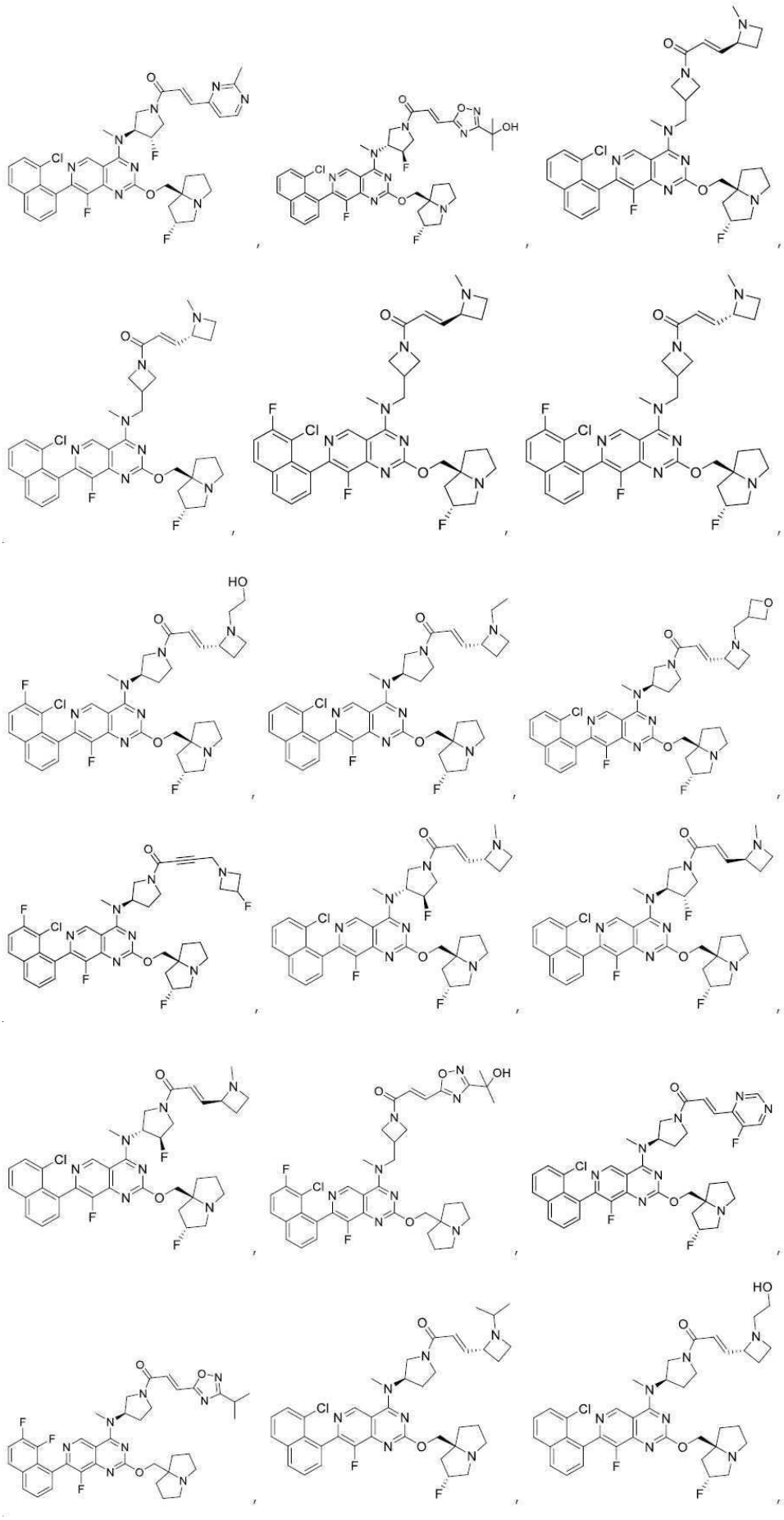


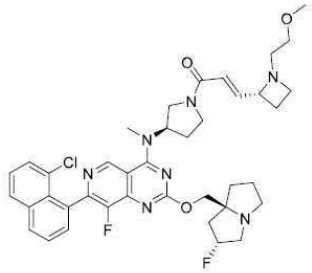




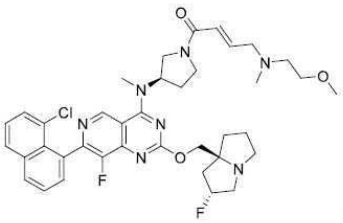




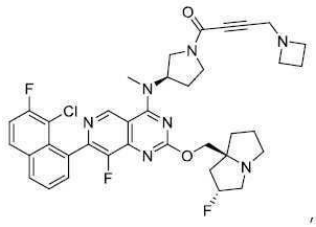




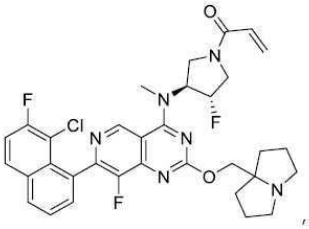
,



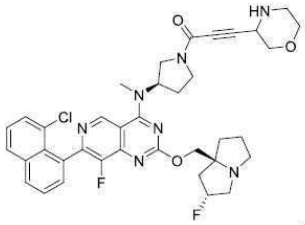
,



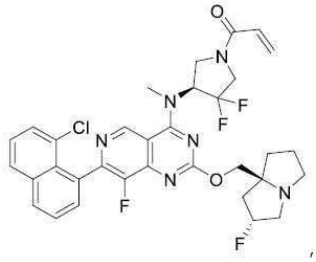
,



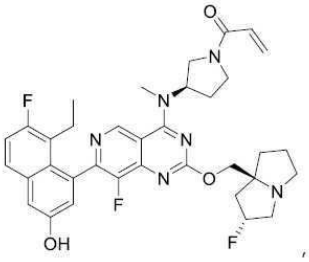
,



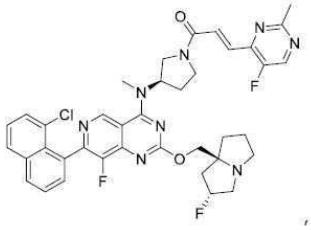
,



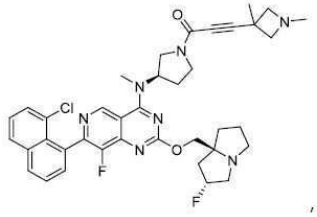
,



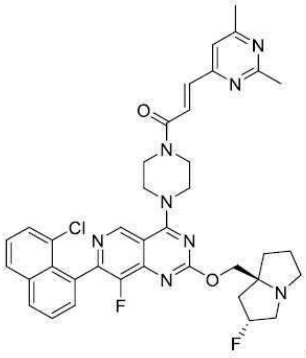
,



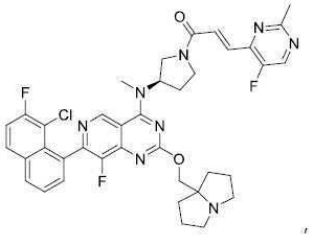
,



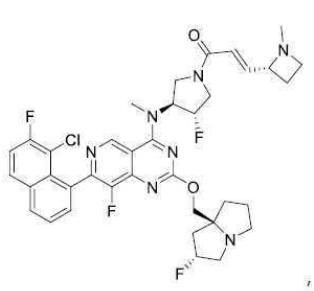
,

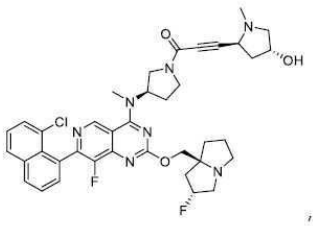
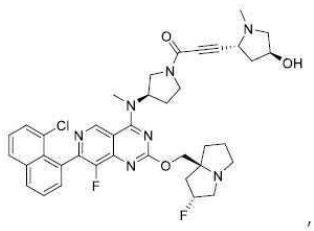
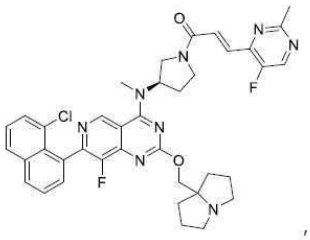
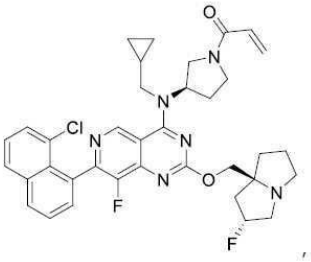
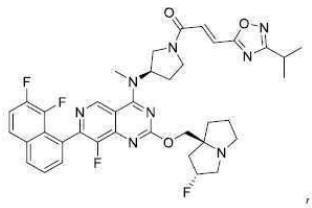
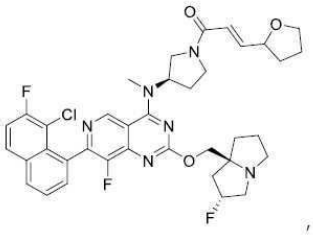
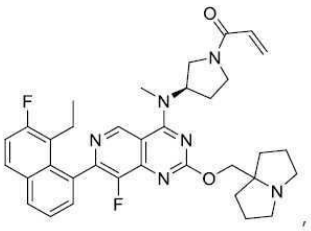
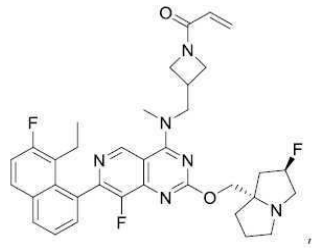
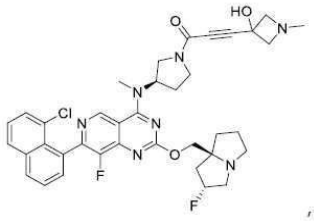
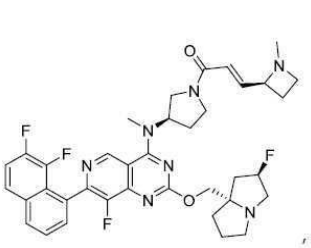


,



,

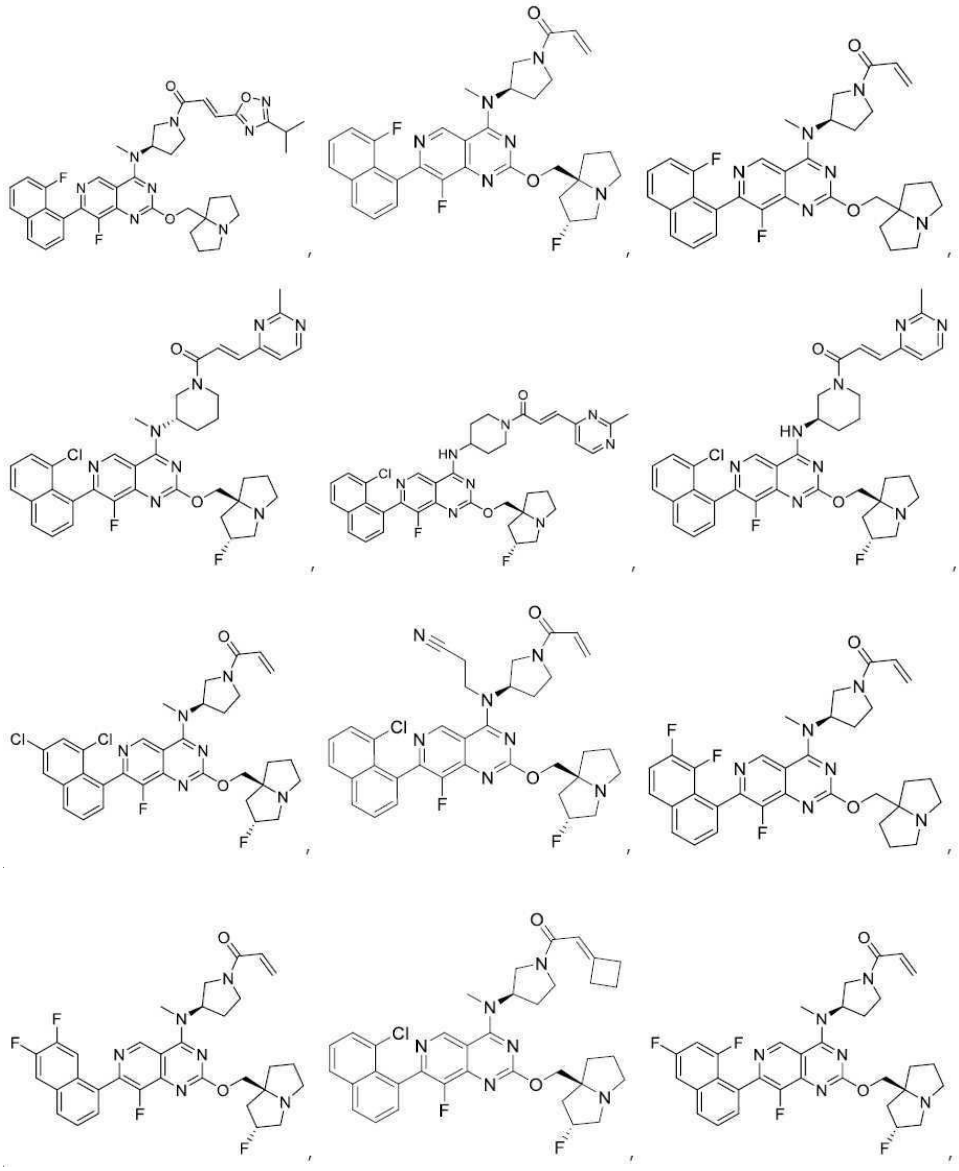

,

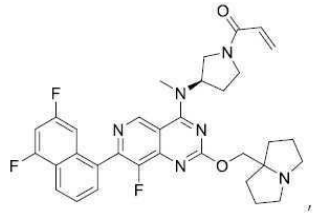
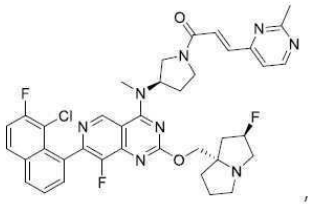
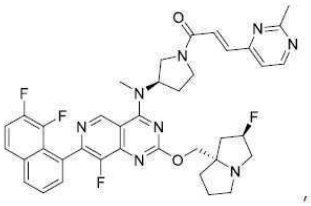
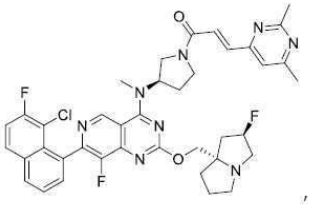
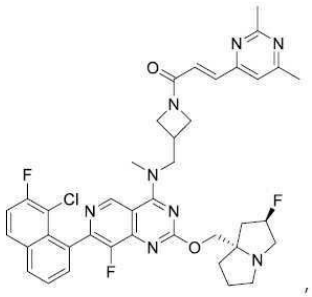
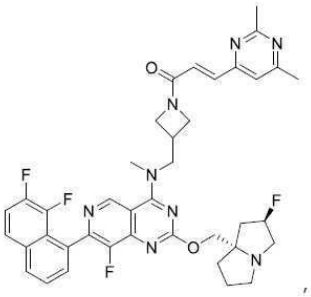
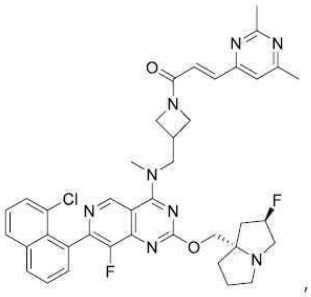
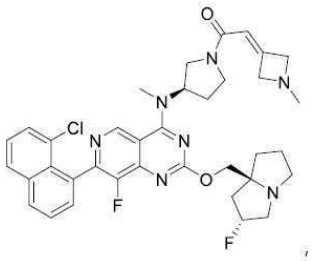
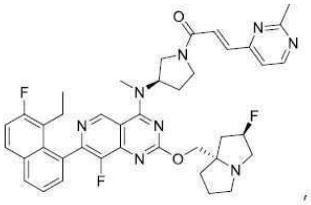
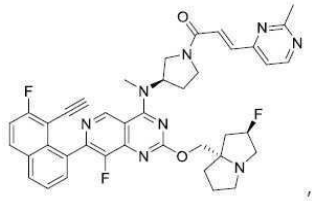
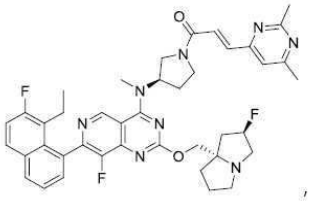
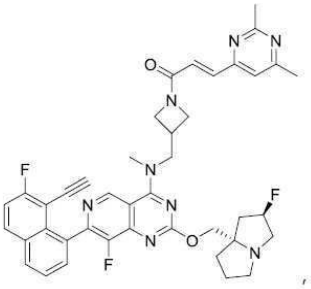
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

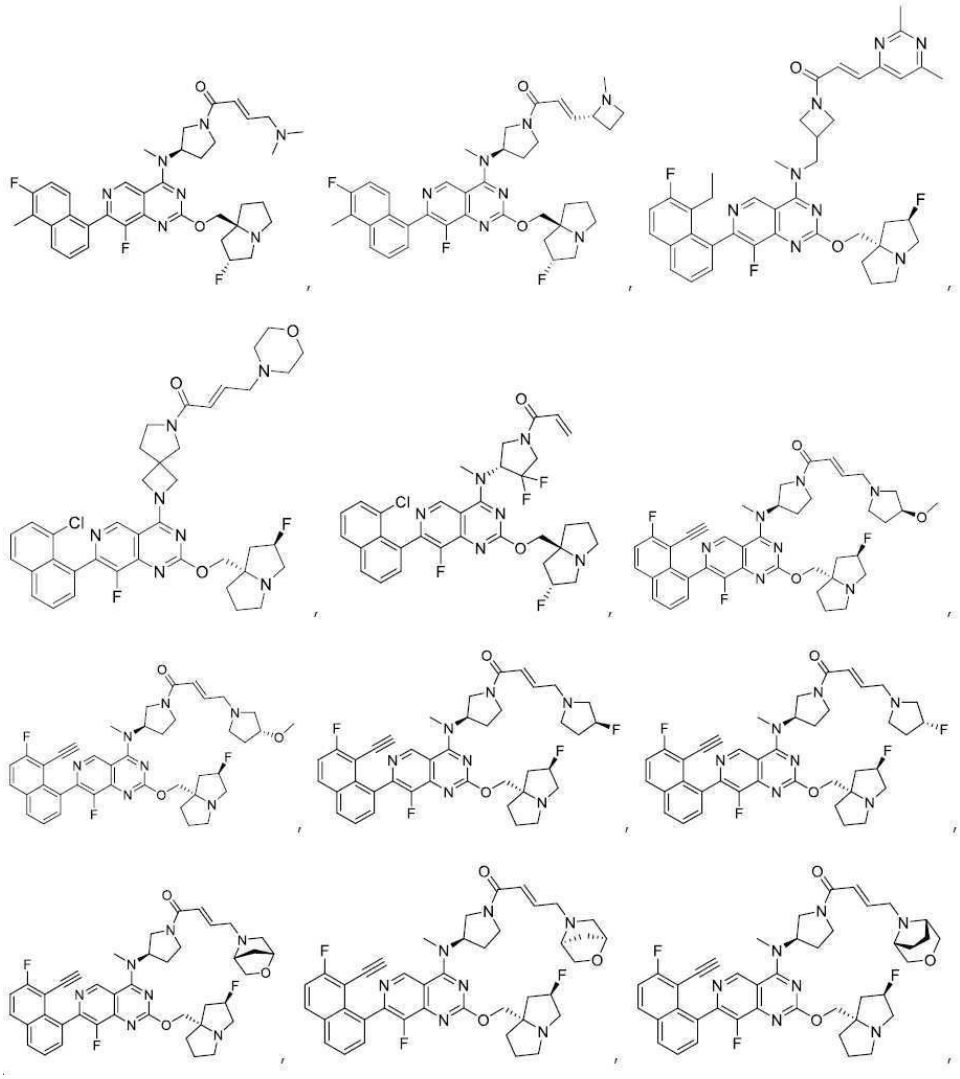
,

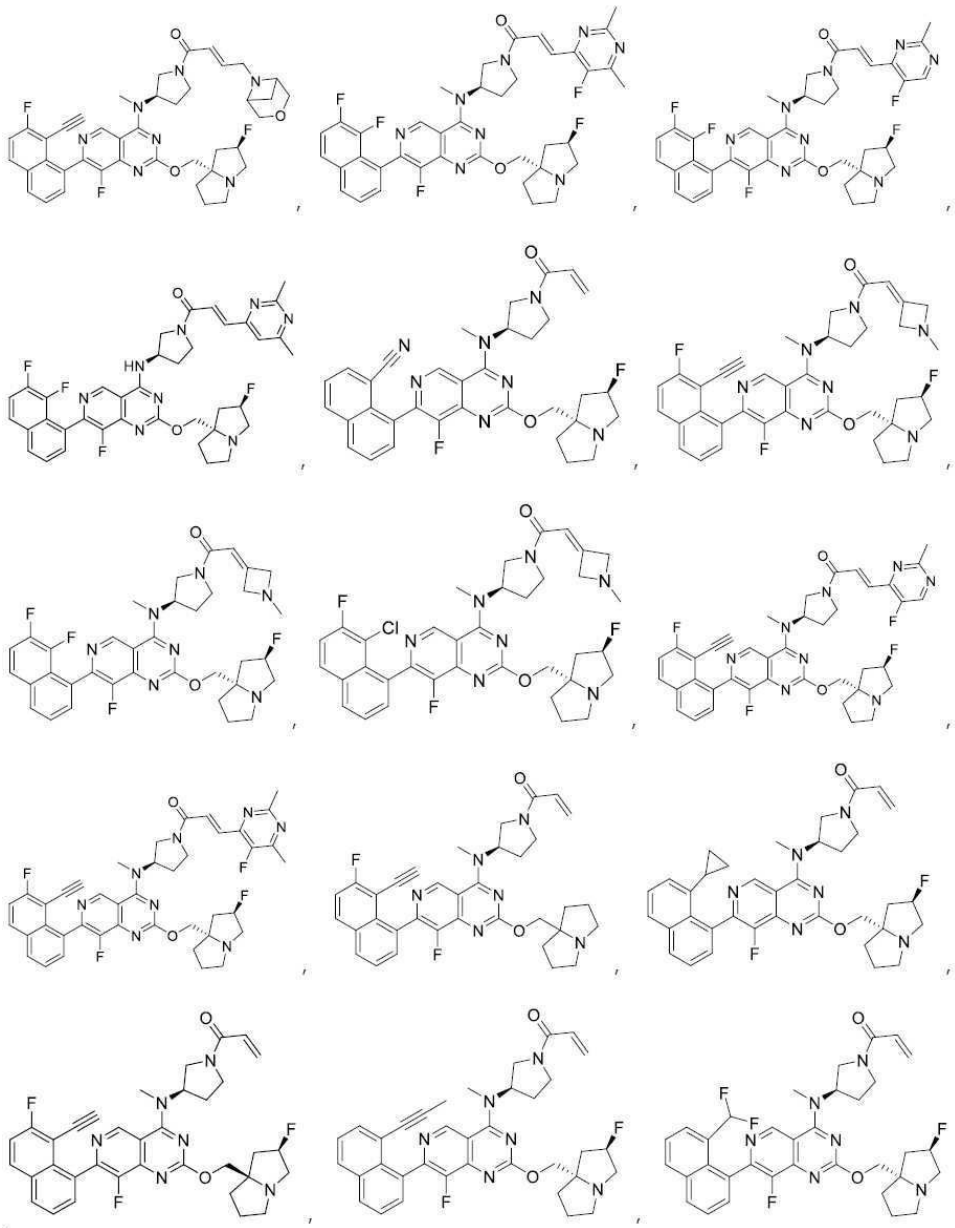
,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 염이 아닌 화합물.

청구항 109

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 염인 화합물.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 염은 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 111

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 제제이되, 상기 화합물이 염인 경우, 상기 염은 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체인, 약학적 제제.

청구항 112

암을 치료하거나 억제하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항의 화합물

의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하되, 상기 화합물이 염인 경우, 상기 염은 약학적으로 허용되는 염, 또는 제111항에 따른 약학적 제제인, 방법.

청구항 113

암을 치료하거나 억제하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제111항에 따른 약학적 제제로서, 상기 화합물이 염인 경우, 상기 염은 약학적으로 허용되는 염인, 화합물 또는 약학적 제제.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 115

제113항에 있어서, 상기 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 116

제113항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 KRAS G12C 매개 암인, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 117

제113항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받은, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 118

제113항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량의 추가 화학요법제와 함께 투여되기 위해 구성되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 119

제113항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량으로 투여되기 위해 구성되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는 암을 치료 또는 억제하는 데 유용한, 특히 KRAS G12C 돌연변이를 특징으로 하는 암을 치료 또는 억제하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 또한, 이러한 화합물을 함유하는 약학적 제제, 이러한 화합물의 제조 방법, 및 암의 치료 또는 억제에 이러한 화합물을 사용하는 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0002] KRAS는 분자 스위치이다. 정상적인 생리학적 조건하에 단백질은 '꺼진 상태'에서 이인산 구아노신[guanosine diphosphate, GDP]에 결합된다. EGFR과 같은 수용체 타이로신 인산화효소[receptor tyrosine kinase, RTK]를 통한 신호전달에 반응하여 SOS와 같은 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자[guanine nucleotide exchange factor, GEF]에 의해 촉진되는 과정에서 GDP가 삼인산 구아노신[guanosine triphosphate, GTP]으로 교환된다. KRAS의

GTP-결합 형태는 '켜진 상태'에 있고, RAF 및 PI3K와 같은 단백질과 상호작용하여 세포 증식 및 생존으로 이어지는 하류 신호전달을 촉진한다. GTP를 GDP로 서서히 가수분해하여 GTP 가수분해효소 활성 단백질[GTPase-activating Protein, GAP]에 의해 촉진되는 과정에서 KRAS는 꺼진 상태로 돌아갈 수 있다.

[0003] KRAS 돌연변이는 모든 인간 암의 약 30%에서 발견되며, 가장 치명적인 형태의 세 가지 암인 췌장암(95%), 결장직장암(45%), 폐암(35%) 중에 매우 널리 퍼져 있다. 합쳐서, 이들 암은 미국에서만 매년 200,000명 초과의 환자에게서 발생한다. 한 가지 특정 돌연변이인 12번 위치의 글리신에서 시스테인으로의 치환(G12C)은 연간 40,000명 초과의 환자에서 발생한다. KRAS G12C 돌연변이는 GTP의 GDP로의 가수분해를 손상시켜 KRAS를 켜진 상태에 가두어 암세포 증식을 촉진한다.

[0004] G12C의 시스테인 잔기는 이 돌연변이 KRAS에 대한 표적화된 공유결합 약물을 개발할 수 있는 기회를 제공한다. KRAS G12C 억제제 AMG 510 및 MRTX849에 대한 초기 임상 시험 결과는 비소세포폐암[non-small cell lung cancer, NSCLC]에 대해서는 고무적인 결과를 보였지만 결장직장암[colorectal cancer, CRC]에 대해서는 데이터의 설득력이 떨어진다. 더욱이, 환자가 초기 치료에 반응하는 경우에도, 반응의 지속 기간이 제한적일 수 있고 저항성이 빠르게 생길 수 있다는 징후들이 있다.

[0005] KRAS 돌연변이의 대부분의 억제제는 GDP-결합 형태의 단백질에 우선적으로 결합한다. 예를 들어, Amgen KRAS 억제제 AMG 510 및 Mirati KRAS 억제제 MRTX849는 GTP-결합 형태의 단백질보다 GDP-결합 형태의 KRAS G12C와 적어도 1000배 더 빠르게 반응한다. 관찰된 저항성의 한 형태는 암세포가 RTK를 통한 신호 전달을 증가시켜 현재 억제제의 영향을 덜 받는 GTP-결합 KRAS의 양을 증가시키는 것이다. 따라서, GDP- 및 GTP-결합 형태의 KRAS 둘 다에 결합하고 이를 억제할 수 있는 분자를 생성하면 상당히 유용할 수 있다.

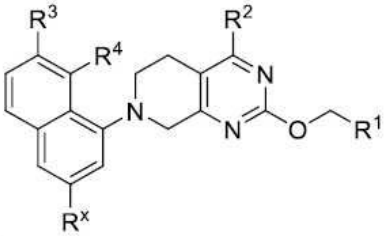
[0006] KRAS G12C를 특징으로 하는 암과 같은 암 치료에 유용한 화합물이 필요하다. KRAS G12C를 특징으로 하는 암의 치료에 유용한 화합물이 추가로 필요하며, 화합물은 비활성 GDP-결합 형태 및 활성화된 GTP-결합 형태의 KRAS 둘 다에 결합하고 이를 억제한다. KRAS G12C를 특징으로 하는 암의 치료에 유용한 화합물이 추가로 필요하며, 화합물은 GTP-결합 형태의 KRAS G12C의 억제를 개선한다.

[0007] 본원에 개시된 구현예를 포함하여, 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체[isotopologue]는 KRAS G12C 활성의 억제가 요구되는 세포를 KRAS G12C 활성을 억제하기에 효과적인 화합물의 양과 접촉시킴으로써, 세포에서 KRAS G12C를 억제하기 위한 방법에 사용될 수 있다. 억제는 부분적이거나 전체적일 수 있다. 일부 구현예에서, 접촉은 시험관내 접촉이다. 일부 구현예에서, 접촉은 생체내 접촉이다.

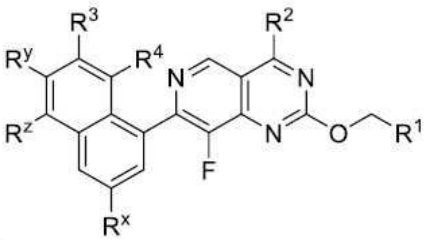
발명의 내용

[0008] 제1 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물:

[0009] [화학식 I]

[0010] 

[0011] [화학식 II]

[0012]  ;

[0013] 또는 이의 염; 및/또는 이의 동위원소체[isotopologue]가 제공된다.

[0014] 식에서,

[0015] R^x는 수소, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

[0016] R^y는 수소, C_1-C_4 알킬, 및 할로에서 선택되고,

[0017] R^z는 수소, C_1-C_4 알킬, 및 할로에서 선택되고,

[0018] R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 탄소고리기 또는 헤테로고리기이되, 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되고,

[0019] R^2는 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0020] R^3은 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0021] R^4는 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬, CN 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0022] R^{2a}는 $-NR^5R^6$이고,

[0023] R^5는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0024] R^6은 $-C_1$-C_6 알킬렌-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$이거나,

[0025] R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-7원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$로 치환되고,

[0026] R^7은 수소, $-C_1$-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 $-(CH_2)_m-NR^8R^9$로 이루어진 군에서 선택되고,

[0027] R^8 및 R^9는 독립적으로 -H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0028] R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 적어도 하나의 질소를 포함하는 4-7 원 포화 헤테로고리기를 형성하고, 이는 할로로 임의로 치환되고,

[0029] n은 0 또는 1이고,

[0030] m은 1 또는 2이고,

[0031] R^{2b}는 $-NR^{10}R^{11}$이고,

[0032] R^{10}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0033] R^{11}은

[0034] -(C_1-C_4 알킬렌)-$N(R^{12})$-CN, 및

[0035] $-(CH_2)_w-R^{13}$으로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0036] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-8원 포화 헤테로고리기는

[0037] $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$,

[0038] 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

[0039] 사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 사이아노는 제2 고리 질소에서 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것이고,

[0040] R^{12}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0041] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기이되, 질소는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고, 또는

[0042] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기이되, 질소 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고, 또는

[0043] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기이되, 질소 고리 원자(들) 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고,

[0044] R^{14}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0045] w는 0, 1, 또는 2이고,

[0046] x는 0 또는 1이고,

[0047] R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이고,

[0048] R^{15}는 CN, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 중 하나의 경우로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, H이고,

[0049] R^{16}은

[0050] $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0051] $-(CH_2)_y-R^{21}$로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0052] R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는

[0053] $-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0054] $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$은 제2 고리 질소에서 헤테로고리기에 연결되고,

[0055] R^{17}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0056] R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)O-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)O-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_u-R^{34}$, $-(C_1$-C_2 알킬$)-(C_1$-C_2 알콕시), $-S(O)_2-C_1$-C_4 알킬, $-S(O)_2-C_1$-C_4 할로알킬, 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0057] R^{20}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0058] R^{18} 및 R^{20}은 이들이 부착되는 탄소와 함께, N, O 및 S에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 4-5원 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성하되, 탄소고리 또는 헤테로고리는 메틸, 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 카보닐 중 하나의 경우로 임의로 치환될 수 있고,

[0059] R^{19}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0060] R^{21}은

[0061] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

[0062] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

[0063] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

[0064] R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0065] R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, $CH_2-(C_3$-C_6 헤테로사이클릴) 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이고,

[0066] R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할

로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기이고,

[0067] y는 0, 1, 또는 2이고,

[0068] z는 1 또는 2이고,

[0069] q는 0 또는 1이고,

[0070] u는 0, 1 또는 2이고,

[0071] R^{2d}는

[0072] $-NR^{24}R^{25}$,

[0073] $-C(O)N(R^{27})-(C_1$-C_4 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$, 및

[0074] $-O-(C_1$-C_2 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

[0075] R^{24}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0076] R^{25}는 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$이거나,

[0077] R^{24} 및 R^{25}는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는 $-(C_0$-C_2 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$으로 치환되고, 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 임의로 추가로 치환되고,

[0078] R^{26}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0079] R^{27}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

[0080] R^{2e}는 $-NR^{28}R^{29}$이고,

[0081] R^{28}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0082] R^{29}는 $-(CH_2)_t-R^{30}$이고,

[0083] R^{30}은

[0084] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

[0085] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

[0086] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가

헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

[0087] R^{31}은 $-(CH_2)_v-NR^{32}R^{33}$ 및 $-(CH_2)_p-R^{36}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

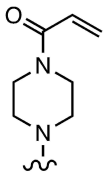
[0088] R^{32} 및 R^{33}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0089] t는 0, 1, 또는 2이고,

[0090] v는 1 또는 2이고,

[0091] p는 0, 1 또는 2이고,

[0092] R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이되,

[0093] 화합물이 화학식 I의 화합물인 경우, R^{2c}는  이 아니고,

[0094] 또한 화합물이 화학식 II의 화합물인 경우, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이 아니되, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 제2 질소는 $-C(O)-CH=CH_2$로 치환된다.

[0095] 앞선 단락들에 있는 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 화합물은 표 1의 화합물, 및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택된다.

[0096] 또 다른 양태에서, 앞선 단락들에 기재된 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 제제이되, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 약학적 제제가 제공된다.

[0097] 또 다른 양태에서, 암을 치료하거나 억제하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 앞선 단락들에 기재된 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물의 치료 유효량 또는 앞선 단락들에 기재된 약학적 제제를 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적 제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하되, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평 암종 및 자궁내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택된다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 방법은 암을 치료하기 위한 것이다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 방

법은 암을 억제하기 위한 것이다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 암은 KRAS G12C 매개 암이다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받았다. 일부 구현예에서, 방법은 대상에게 치료 유효량의 추가 화학요법제를 투여하는 것을 포함한다.

[0098] 또 다른 양태에서, 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물의 약제로서의 용도가 제공된다. 또 다른 양태에서, 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물의 암을 치료하거나 억제하기 위한 용도가 제공된다. 또 다른 양태에서, 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물의 암을 치료 또는 억제하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서의 용도가 제공된다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 용도는 암을 치료하기 위한 것이다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 용도는 암을 억제하기 위한 것이다.

[0099] 또 다른 양태에서, 암을 치료하거나 억제하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물이 제공된다. 또 다른 양태에서, 암을 치료하거나 억제하는 데 사용하기 위한, 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물이 제공된다. 또 다른 양태에서, 암을 치료하거나 억제하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 화합물이 제공된다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 용도는 암을 치료하기 위한 것이다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 용도는 암을 억제하기 위한 것이다.

[0100] 본원에 기재된 화합물, 조성물, 제제, 및 치료 방법에 대한 설명은 '포함하는,' '이루어지는', 및 '본질적으로 이루어지는' 구현예를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 모든 조성물 및 본원에 기재된 조성물을 사용하는 모든 방법에 대해, 조성물은 열거된 성분 또는 단계를 포함할 수 있거나, 열거된 성분 또는 단계로 '본질적으로 이루어질' 수 있다. 조성물이 열거된 성분들로 '본질적으로 이루어지는' 것으로 기술되는 경우, 조성물은 열거된 성분들을 포함하고, 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치지 않지만, 명백하게 열거된 성분들 이외에 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치는 임의의 다른 성분들을 포함하지 않는 다른 성분들을 포함할 수 있거나, 조성물이 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치는 열거된 성분들 이외의 여분의 성분들을 포함하는 경우, 조성물은 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치기에 충분한 농도 또는 양의 여분의 성분들을 포함하지 않는다. 방법이 열거된 단계들로 '본질적으로 이루어지는' 것으로 기술되는 경우, 방법은 열거된 단계들을 포함하고, 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 단계들을 포함할 수 있지만, 방법은 명시적으로 열거된 단계들 이외의 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치는 임의의 다른 단계들을 포함하지 않는다. 비제한적인 특정 예로서, 조성물이 성분으로 '본질적으로 이루어진' 것으로 기술되는 경우, 조성물은 치료되는 조건에 실질적으로 영향을 미치지 않는 임의의 양의 약학적으로 허용되는 담체, 비히클, 또는 희석제 및 다른 이러한 성분들을 추가로 함유할 수 있다.

[0101] 본 개시의 추가적인 구현예, 특징, 및 이점은 다음의 상세한 설명에서 명백할 것이고 본 개시의 실시를 통해 명백할 것이다.

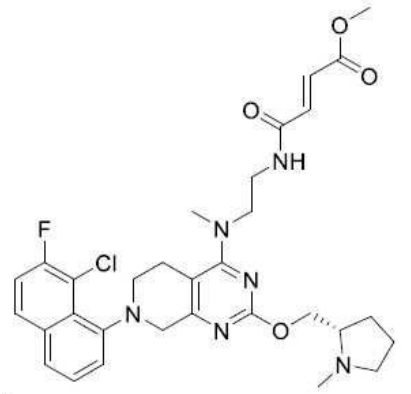
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102] 암 치료에 유용한 화합물, 및 암 치료를 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물은 KRAS G12C를 특징으로 하는 암을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 화합물은 비활성 GDP-결합 형태 및 활성화된 GTP-결합 형태의 KRAS G12C 둘 다를 유리하게 억제한다. 일부 구현예에서, 화합물은 GTP-결합 형태의 KRAS G12C의 억제를 개선한다.

[0103] 본원에 사용된 약어는 달리 명시되지 않는 한, 화학 및 생물학 분야 내에서 통상적인 의미를 갖는다.

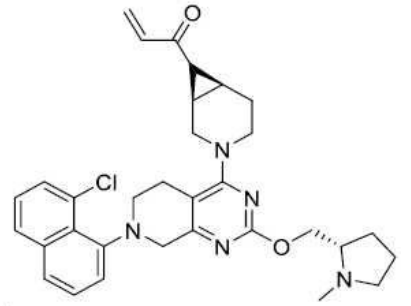
[0104] 가능한 치환을 포함하는 화합물 구조의 설명은 화학적으로 가능한 것으로 제한된다는 것이 이해되어야 한다.

[0105] 달리 명시되지 않는 한, 모든 카이랄 원자의 절대 입체화학은 도시된 바와 같다. 표 1의 제1 열에서 (또는) 명칭이 있는 화합물은 단일 거울상이성질체이되, 절대 입체화학이 (예를 들어, 실시예 섹션에 기재된 바와 같은 카이랄 SFC 용출을 기초로) 임의로 할당된다. 표 1의 제1 열에서 (및) 명칭이 있는 화합물은 거울상이성질체의 혼합물이되, 상대 입체화학은 나타낸 바와 같다. 배열이 도시된 구조에 표시되지 않는 입체발생 중심을 가지고, 표 1의 제1 열에 명칭이 없는 화합물은 그 중심에서 거울상 이성질체의 혼합물이다. 표 1의 제1 열에 명칭이 없거나 (abs)로 표시된 화합물은 절대 입체화학이 표시된 바와 같은 단일 거울상 이성질체이다. 예를 들어, 화합물 1은 표시된 입체화학을 갖는 순수한 거울상이성질체이다.

[0106] 

[0107] 일부 경우에, 표 1의 제1 열은 분자의 상이한 입체중심을 지칭하기 위해 (abs) (또는) 및 (및)에서 선택된 상이한 표시 기호를 포함한다.

[0108] 예를 들어, 화합물 43은 표 1의 제1 열에서 '(또는) 접합 피페리딘 (abs) 피롤리딘'의 표기를 포함한다.

[0109] 

[0110] 화합물은 단일 거울상 이성질체이되, 피롤리딘기에서의 입체화학은 도시된 바와 같이 (*S*)인데, 이는 피롤리딘기가 거울상 출발 물질에서부터 제조되었고, 접합 사이클로프로필기에서의 입체화학은 (R,S) 또는 (S,R)이지만, 이들 둘의 혼합물은 아니고 임의로 할당되었기 때문이다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물이 크로마토그래피에 의해 상응하는 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 분리되는 경우, 입체화학은 종종 임의로 할당된다.

[0111] 당업자는 카이랄 크로마토그래피, 카이랄 재결정화 등과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 라세미 화합물을 각각의 거울상 이성질체로 분리할 수 있을 것이다. 라세미 혼합물인 화합물에 대한 언급은 또한 혼합물에 함유된 개별 거울상이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

[0112] 본원에서의 값 또는 매개변수에 대해 '약'이라고 지칭하는 것은 그 값 또는 매개변수 자체에 관한 변화량을 포함(및 기재)하는 것이다. 예를 들어, '약 X'라고 기재하는 것은 'X'의 기재를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 '약' 및 '대략'은 조성물 또는 제형의 성분들의 온도, 용량, 양 또는 중량%와 관련하여 사용될 때, 특정 용량, 양 또는 중량%에서 수득된 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하기 위해 당업자가 인식하는 용량, 양 또는 중량%를 의미한다. 구체적으로, 용어 '약' 및 '대략'은, 이러한 맥락에서 사용될 때, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내, 또는 0.5% 이내의 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 고려한다.

[0113] 본원에서 사용되는 단수 표현은 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 하나 이상을 의미한다.

[0114] 용어 '대상', '개체' 및 '환자'는 개별 유기체, 바람직하게는 척추동물, 보다 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다. 환자의 예로는 사람, 소, 염소, 양, 돼지, 토끼 등의 가축, 개, 고양이, 말 등의 반려동물이 포함된다. 일부 구현예에서, 대상은 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 암 또는 종양을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다(예를 들어, 조절 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음).

[0115] 본원에서 논의된 화합물 및 방법으로 장애를 '치료하는 것'은 장애 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감소 또는 제거하거나, 장애 또는 장애의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키거나, 장애의 중증도 또는 장애의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 사용하거나 사용하지 않고 본원에서 논의된 화합물 중

하나 이상을 투여하는 것으로 정의된다.

[0116] 본원에서 논의된 화합물 및 방법을 사용하여 장애를 '억제하는 것'은 장애의 임상 징후를 억제하거나 장애의 유해 증상의 징후를 억제하기 위해 추가 치료제를 사용하거나 사용하지 않고 본원에서 논의된 화합물 중 하나 이상을 투여하는 것으로 정의된다. 치료는 장애의 유해 증상이 대상에게 나타난 후에 발생하는 반면, 억제는 장애의 유해 증상이 대상에게 나타나기 전에 발생한다는 것이 치료와 억제의 차이이다. 억제는 부분적이거나, 실질적으로 전체적이거나, 전체적일 수 있다. 일부 구현예에서, 유전자 스크리닝은 장애의 위험이 있는 환자를 식별하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 본원에 개시된 화합물 및 방법은 임의의 유해 증상이 나타나는 것을 억제하기 위해, 질환의 임상 증상이 생길 위험이 있는 무증상 환자에게 투여될 수 있다.

[0117] 본원에서 논의된 화합물의 '치료 용도'는 본원에 정의된 바와 같은 장애를 치료하거나 억제하기 위해 본원에서 논의된 화합물 중 한 가지 이상을 사용하는 것으로 정의된다. 화합물의 '치료 유효량'은, 대상에게 투여될 때, 장애 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감소 또는 제거하거나, 장애 또는 장애의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키거나, 장애의 중증도 또는 장애의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키거나, 장애의 임상 징후를 억제하거나, 장애의 유해 증상의 징후를 억제하기에 충분한 화합물의 양이다. 치료 유효량은 한 번 이상의 투여로 제공될 수 있다.

[0118] 'KRAS G12C 매개 암'은 본원에서 'KRAS G12C를 특징으로 하는 암'과 상호교환적으로 사용되고, 암이 KRAS G12C 돌연변이체를 함유하는 세포를 포함한다는 것을 나타낸다.

[0119] 본원에 기재된 화합물이 존재할 수 있고 중성(염이 아닌) 화합물로서 사용될 수 있지만, 본 명세서는 본원에 기재된 화합물의 모든 염뿐만 아니라 화합물의 이러한 염을 사용하는 방법도 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 화합물의 염은 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0120] 화합물의 '약학적으로 허용되는 염'은 인간 및/또는 동물에게 약학적으로 허용되는 염을 의미하고, 투여 시 모 화합물의 원하는 약리학적 활성의 적어도 일부를 보유한다. 이러한 염에는 (a) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 또는 폼산, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜테인프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인다이설폰산, 2-하이드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차 뷰틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는 (b) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성되는 염이 포함된다. 적합한 약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985]에서 찾을 수 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0121] 화학적으로 관련된 경우, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함하는 화합물의 모든 입체이성질체가 본원에 포함된다. 또한, 라세미 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 가능한 입체이성질체의 혼합물이 임의의 비율로 포함된다. 입체화학이 구조에 명시적으로 표시되지 않는 한, 구조는 도시된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학이 분자의 한 부분 또는 부분들에 대해 명시적으로 표시되지만, 분자의 또 다른 부분 또는 부분들에 대해서는 표시되지 않는 경우, 구조는 입체화학이 명시적으로 표시되지 않는 부분 또는 부분들에 대해 모든 가능한 입체이성질체들을 포함하는 것으로 의도된다.

[0122] 본원에서 '동위원소체'는 이의 '자연' 동위원소 조성과 동위원소 조성이 상이한 화합물을 지칭한다. '동위원소 조성'은 주어진 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 의미하고, '자연 동위원소 조성'은 주어진 원자에 대해 자연적으로 발생하는 동위원소 조성 또는 존재비를 의미한다. 자연 동위원소 조성을 함유하는 원자는 또한 본원에서 '비농축' 원자로 지칭될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 언급된 화합물의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, 위치가 'H' 또는 '수소'로 구체적으로 지정될 때, 그의 자연 동위원소 조성에서 수소가 그 위치에 있는 것으로 이해된다. 또한, 본원에서 화합물에 대한 기재는 본원의 모든 화합물의 모든 동위원소체를 포함하고, 일부 구현예에서, 부분적으로 중수소화되거나 모두 중수소화된 유사체를 포함한다. '동위원소 농축된'은 또한 그 원자의 자연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을 의미할 수 있다. '동위원소 농축율'은 주어진 원자의 자연 동위원소 존재비 대신 분자에 포함된 이 원자의 특정 동위원소의 양

의 통합 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치에서 1%의 중수소 농축율은 주어진 샘플의 분자의 1%가 특정 위치에서 중수소를 함유하고 있음을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포가 약 0.0156%이기 때문에, 비농축 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물에서 임의의 위치에서의 중수소 농축율은 약 0.0156%이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축율은 질량 분광법 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하는 당업자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정할 수 있다.

[0123] '알킬'은 정해진 탄소수를 갖는 선형, 분지형, 고리형, 또는 이들의 조합의 포화 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, C_1-C_4 알킬은 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 뷰틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸 등을 포함한다.

[0124] '알킬렌'은 정해진 탄소수를 갖는 선형, 분지형, 고리형, 또는 이들의 조합의 포화 2가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, C_1-C_4 알킬렌은 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 뷰틸렌 등을 포함한다. 'C_0 알킬렌'은 결합을 의미한다. 예를 들어, C_0-C_2 알킬렌은 예를 들어, 결합, 메틸렌, 에틸렌 등을 포함한다.

[0125] '알카이닐'은 정해진 탄소수 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, C_2-C_4 알카이닐은 예를 들어, 에타인일, 프로파인일, 2-프로파인일, 뷰타인일 등을 포함한다.

[0126] '알콕시'는 $-OR^{o}$ 라디칼을 의미하고 여기서 R^{o}는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이고, 또는 "$-R^{o'}OR^{o''}$" 라디칼을 의미하고 여기서 "$R^{o'}$"은 알킬렌이고 "$R^{o''}$"은 위에서 정의한 바와 같은 알킬기이고, 여기서 알콕시기의 정해진 알킬 탄소수는 "$R^{o'}$" 및 "$R^{o''}$"의 총 탄소수와 동일하다. 예를 들어, C_1-C_4 알콕시는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, *n*-, 아이소-, 삼차-뷰톡시, 사이클로프로폭시, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 아이소프로폭시메틸 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알콕시는 $-OR^{o}$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 알콕시는 "$-R^{o'}OR^{o''}$" 라디칼이다. 일부 구현예에서, 질소가 알콕시기로 치환되는 경우, 알콕시기는 산소를 통해 또는 알콕시기의 산소에 바로 인접한 탄소를 통해 질소에 연결되지 않는다. 예를 들어, 알콕시 치환 질소는 $N\text{-}OR^{o}$ 또는 "$N\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}R^{o}$"가 아니다.

[0127] '알콕시알콕시'는 $-OR^{r}$ 라디칼을 의미하고 여기서 R^{r}은 위에서 정의한 알콕시이되, R^{r}의 부착점은 산소 원자가 아니고, 또는 "$-R^{r'}OR^{r''}$" 라디칼을 의미하고 여기서 "$R^{r'}$"은 알킬렌이고 "$R^{r''}$"은 위에서 정의한 알콕시기이되, "$R^{r''}$"의 부착점은 산소 원자가 아니며, 알콕시알콕시기의 정해진 알킬 탄소수는 "$R^{r'}$" 및 "$R^{r''}$"의 총 탄소수와 동일하다. 예를 들어, C_1-C_6 알콕시알콕시는 예를 들어, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 등을 나타낸다. 일부 구현예에서, 알콕시알콕시는 $-OR^{r}$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 알콕시알콕시는 "$-R^{r'}OR^{r''}$" 라디칼이다. 일부 구현예에서, 질소가 알콕시알콕시기로 치환되는 경우, 알콕시알콕시기는 산소를 통해 또는 알콕시알콕시기의 산소에 바로 인접한 탄소를 통해 질소에 연결되지 않는다. 예를 들어, 알콕시알콕시 치환 질소는 $N\text{-}OR^{r}$ 또는 "$N\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}R^{r'}$"가 아니다.

[0128] '아미노알킬'은 $-NHR^{n}$ 라디칼을 의미하고 여기서 R^{n}은 위에서 정의한 바와 같은 알킬이고, 또는 "$-NR^{n}R^{n'}$" 라디칼을 의미하고 여기서 R^{n} 및 "$R^{n'}$"은 위에서 정의한 바와 같은 알킬기이고, 또는 "$-R^{n''}NH_2$" 라디칼을 의미하고 여기서 "$R^{n''}$"은 위에서 정의한 바와 같은 알킬렌기이고, 또는 "$-R^{n''}NHR^{n}$" 라디칼을 의미하고 여기서 "$R^{n''}$"은 위에서 정의한 바와 같은 알킬렌기이고, R^{n}은 위에서 정의한 바와 같은 알킬기이고, 또는 "$-R^{n''}NR^{n}R^{n'}$" 라디칼을 의미하고 여기서 "$R^{n''}$"은 위에서 정의한 바와 같은 알킬렌기이고 R^{n} 및 "$R^{n'}$"은 위에서 정의한 바와 같은 알킬기이며, 아미노알킬기의 정해진 알킬 탄소수는 해당되는 R^{n}, "$R^{n'}$" 및 "$R^{n''}$"의 총 탄소수와 동일하다. 예를 들어, C_1-C_6 아미노알킬은 예를 들어, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 등을 나타낸다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 $-NHR^n$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 $-NR^nR^{n'}$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 $-R^{n''}NH_2$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 $-R^{n''}NHR^n$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 $-R''NR^nR^{n'}$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 산소가 아미노알킬기로 치환되는 경우, 아미노알킬기는 질소를 통해 또는 아미노알킬기의 질소에 바로 인접한 탄소를 통해 산소에 연결되지 않는다. 예를 들어, 아미노알킬 치환 산소는 $O-NR^n$ 또는 $O-CH_2-NHR^n$이 아니다.

[0129] '사이클로알킬'은 정해진 탄소수를 갖는 단환식 포화 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, C_3-C_6 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0130] '사이아노알킬'은 사이아노기(-CN)로 치환된, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 사이아노알킬은 또한 알킬나이트릴로 지칭될 수 있다.

[0131] '할로'는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 일부 구현예에서, 할로는 플루오로 또는 클로로이다.

[0132] '할로알킬'은 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어, 플루오린 또는 염소와 같은 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하고, 이는 상이한 할로젠들, 예를 들어, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_2$ 등으로 치환된 것을 포함한다. 알킬이 플루오로만으로 치환된 경우, 이는 본 출원에서 플루오로알킬이라고 지칭될 수 있다.

[0133] '할로알콕시'는 $-OR^a$ 라디칼을 의미하고 여기서 R^a는 위에서 정의한 바와 같은 할로알킬이고, 또는 $-R^bOR^c$ 라디칼을 의미하고 여기서 R^b 및 R^c는 위에서 정의한 바와 같은 알킬기 또는 할로알킬기이며, 여기서 할로알콕시기의 정해진 알킬 탄소수는 R^b 및 R^c의 총 탄소수와 동일하다. 할로 원자(들)는 R^b 또는 R^c 또는 둘 다에 존재할 수 있되, R^b 및 R^c 중 적어도 하나는 할로 원자를 포함한다. 예를 들어, C_1-C_4 할로알콕시는 예를 들어, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OCF_3$, $-CH_2CH(F)CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(F)CH_2OCHF_2$ 등을 나타낸다. 일부 구현예에서, 할로알콕시는 $-OR^a$ 라디칼이다. 일부 구현예에서, 할로알콕시는 $-R^bOR^c$ 라디칼이다. 할로알콕시기의 모든 할로 원자(들)가 플루오로인 경우, 본 출원에서 플루오로알콕시로 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 질소가 할로알콕시기로 치환되는 경우, 할로알콕시기는 산소를 통해 또는 할로알콕시기의 산소에 바로 인접한 탄소를 통해 질소에 연결되지 않는다. 예를 들어, 할로알콕시 치환 질소는 $N-OR^a$ 또는 $N-C(H)_n(X)_{2-n}-O-R^c$가 아니다.

[0134] '하이드록시알킬'은 하나 이상의 하이드록실($-OH$)기, 예를 들어, 1 내지 3개의 하이드록실기, 예를 들어, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$ 등으로 치환된, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.

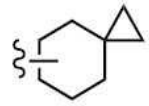
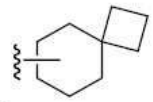
[0135] '헤테로고리기'는 달리 명시되지 않는 한, 3-12개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 고리기를 의미하고, 여기서 1-4개의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리는 C이다. 황기는 -S- 또는 $-S(O)_2-$로서 존재할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로고리기는 단일 고리뿐만 아니라 접합, 가교, 및 스파이로 고리계를 포함한 다중고리계를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리기는 단일 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리기는 두 개의 접합 고리를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리기는 두 개의 스파이로 고리를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리기는 가교 고리계를 포함한다.

[0136] '탄소고리기'는 달리 명시되지 않는 한, 3-12개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 고리기를 의미하고, 고리 원자는 C이다. 달리 명시되지 않는 한, 탄소고리기는 단일 고리뿐만 아니라 접합, 가교 및 스파이로 고리계를 포함한 다중 고리계를 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소고리기는 단일 고리이다. 일부 구현예에서, 탄소고리기는 두 개의 접합 고리를 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소고리기는 두 개의 스파이로 고리를 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소고리기는 가교 고리계를 포함한다.

[0137] '헤테로아릴'은 달리 언급되지 않는 한, 5-10개의 고리 원자로 된 1가 단환식 또는 이환식 방향족 라디칼을

의미하고, 여기서 하나 이상의 (일부 구현예에서, 하나, 둘 또는 세 개의) 고리 원자는 N, O 또는 S에서 독립적으로 선택된 헤테로원자(들)이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 대표적인 예는 피롤릴, 싸이엔일, 싸이아졸릴, 이미다졸릴, 퓨란일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트라이아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0138] '스파이로' 사이클로알킬기는 사이클로알킬기가 스파이로 결합을 통해 화합물의 나머지 부분에 연결되어 있음을 나타낸다. '스파이로' 사이클로알킬 치환기는 치환된 모이어티의 동일한 탄소에 연결되어 스파이로 연결을 형성하는 두 개의 부착물을 갖는다. 예를 들어, '스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬' 기로 치환된 사이클로헥실기는

 또는  을 나타낸다.

[0139] 본원에서 사용된 '치료를 필요로 하는'은 환자가 질환의 진단 후에, 또는 환자가 질환이 발생할 위험이 있다는 판정 후에 의사 또는 다른 간병인에 의해 치료를 받고 있음을 의미한다. 일부 구현예에서, 환자는 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받았다. 일부 구현예에서, 환자는 KRAS G12C 매개 암에 걸릴 위험이 있다고 판정받았다.

[0140] '투여', '투여하다' 등은, 예를 들어, 환자, 세포, 조직, 장기 또는 생물학적 유체에 적용될 때, 예를 들어, 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체, 이를 포함하는 약학적 조성물, 또는 진단제가 대상, 세포, 조직, 장기 또는 생물학적 유체에 접촉하는 것을 의미한다. 세포의 맥락에서, 투여는 세포에 대한 시약의 접촉(예를 들어, 시험관내 또는 생체외)뿐만 아니라, 유체가 세포와 접촉하고 있는 경우 유체에 대한 시약의 접촉을 포함한다.

[0141] '임의의' 또는 '임의로'는 후술하는 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 발생할 필요는 없다는 것을 의미하고, 이러한 기재는 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다.

[0142] '약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제'는 일반적으로 안전하고, 독성이 없으며, 생물학적인 것도 아니고 달리 바람직하지 않은 것도 아닌 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 담체 또는 부형제를 의미하고, 수의학적 용도뿐 아니라 인간에 대한 약학적 용도로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 '약학적으로 허용되는 담체/부형제'는 하나 및 하나 초과의 이러한 부형제를 모두 포함한다.

[0143] 본원에서 사용된 용어 '질환'은 일반적으로 용어 '장애', '증상' 및 '병태'(병적 상태와 같음)와 동의어로 의도되고 상호 교환적으로 사용되는데, 이는 모두 인간 또는 동물의 신체 또는 정상 기능을 손상시키는 신체의 부분 중 하나의 비정상적인 상태를 나타내고, 전형적으로 징후와 증상을 구별하여 나타내며, 인간 또는 동물이 감소된 수명 또는 삶의 질을 갖게 한다는 점에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0144] 용어 '병용 요법'은 2종 이상의 치료제를 투여하여 본 개시에 기재된 질환 또는 장애를 치료하는 것을 의미한다. 이러한 투여는 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐 또는 정제 또는 각각의 활성 성분에 대한 다수의 개별 캡슐 또는 정제와 같은 실질적으로 동시에 하는 방식으로 이들 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 순차적인 방식으로 각 유형의 치료제의 사용을 포함한다. 어느 경우든, 치료 요법은 본원에 기재된 병태 또는 장애를 치료하는 데 있어서 약물 병용의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0145] **암의 치료 방법**

[0146] 본원에 개시된 구현예를 포함하는, 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체는, 예를 들어, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암 및 방광암을 포함한 다양한 유형의 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 암의 치료에 유용하다. 보다 구체적으로는, 본원에 개시된 구현예를 포함하는, 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체로 치료될 수 있는 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평상피 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수

성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신 경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종과 같은 암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 암은 KRAS G12C 매개 암이다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받았다. 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸릴 위험이 있다고 판정받았다.

[0147] 앞선 구현예들 중 임의의 것을 포함하는 일부 구현예에서, 대상 및/또는 암은 KRAS 억제제(예를 들어, G12C KRAS 억제제)를 사용한 치료에 대해 저항성 또는 불응성이 있다.

[0148] **시험**

[0149] 본원에 개시된 구현예를 포함하는, 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체는 예를 들어 하기 실시예에 기재된 방법에 의해, 또는 공지되고 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델에 의해 시험될 수 있다.

[0150] KRAS G12C의 GTP-결합 형태의 활성을 억제하는, 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체의 능력은 하기 실시예 308 및 309에 기재된 시험관내 검정과 같은 방법을 사용하여 시험할 수 있다. 실시예 308은 다양한 화합물에 대해, Ras-결합 도메인[Ras-binding domain, RBD]으로서 cRaf에 대한 결합을 억제하는, GTP 유사체 GMPPNP가 탑재된 KRAS G12C의 반수 최대 억제 농도(IC_{50})를 결정하는 것에 대해 기술한다. 실시예 309는 다양한 화합물에 대해, Ras-결합 도메인[RBD]으로서 PI3K α에 대한 결합을 억제하는, GTP 유사체 GMPPNP가 탑재된 KRAS G12C의 반수 최대 억제 농도(IC_{50})를 결정하는 것에 대해 기술한다. 실시예 310은 MCF10A G12C/A59G 돌연변이체에서 세포 생존력을 억제하는 능력에 대한 시험 화합물을 기술하고, 이는 GTP 가수분해효소 활성을 저지하여 GTP의 GDP로의 가수분해를 방지한다.

[0151] **약학적 조성물**

[0152] 일반적으로, 본 개시의 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 동위원소체(또한 본원에서 '화합물' 또는 '본 개시의 화합물'로 지칭될 수 있음)는 유사한 유용성을 제공하는 작용제에 대한 임의의 허용되는 투여 방식으로 치료 유효량으로 투여될 것이다. 본 개시의 화합물의 치료 유효량은 하루에 환자 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 500 mg 범위일 수 있고, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 적합한 투여량 수준은 하루에 약 0.1 내지 약 250 mg/kg, 또는 하루에 약 0.5 내지 약 100 mg/kg일 수 있다. 적합한 용량 수준은 하루에 약 0.01 내지 약 250 mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 약 100 mg/kg, 또는 하루에 약 0.1 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 하루에 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 5 또는 약 5 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 약 1.0 내지 약 1,000 밀리그램의 활성 성분, 특히 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 및 1,000 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 본 개시의 화합물, 즉 활성 성분의 실제 양은 치료받을 질환의 중증도, 환자의 연령 및 상대적 건강, 이용되는 화합물의 효력, 투여 경로 및 형태, 및 다른 인자와 같은 다수의 인자에 따라 달라진다.

[0153] 일반적으로, 본 개시의 화합물은 경구, 전신(예를 들어, 경피, 비강 또는 좌약에 의한 투여), 또는 비경구(예를 들어, 근육내, 정맥내 또는 피하) 투여 중 어느 하나의 경로에 의해 약학적 조성물로서 투여된다. 바람직한 투여 방식은 고통의 정도에 따라 조절될 수 있는 편리한 일일 용량 용법을 사용하는 경구 투여이다. 조성물은 정제, 환제, 캡슐제, 반고형제, 산제, 서방성 제형, 액제, 현탁제, 엘릭서제, 에어로졸제, 또는 임의의 다른 적절한 조성물의 형태를 취할 수 있다.

[0154] 제형의 선택은 약물 투여 방식(예를 들어, 경구 투여의 경우, 장용 코팅 또는 지연 방출 정제, 환제 또는 캡슐제를 포함하는 정제, 환제 또는 캡슐제 형태의 제형이 바람직함) 및 약물 물질의 생체이용률과 같은 다양한 인자에 따라 달라진다.

[0155] 조성물은 일반적으로, 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 본 개시의 화합물로 구성된다. 허

용되는 부형제는 비독성이고, 투여를 보조하며, 본 개시의 화합물의 치료 이익에 악영향을 미치지 않는다. 이러한 부형제는 임의의 고형, 액상, 반고형일 수 있고, 또는 에어로졸 조성물의 경우, 당업자가 일반적으로 이용 가능한 기상 부형제일 수 있다.

[0156] 고형 약학적 부형제에는 전분, 셀룰로스, 탈크, 포도당, 유당, 자당, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 소듐, 모노스테아르산 글리세롤, 염화 소듐, 건조 탈지유 등이 포함된다. 액상 및 반고형 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 및 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일을 포함한 다양한 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 광물유, 참기름 등으로부터 선택될 수 있다. 특히 주사가능한 액제를 위한 바람직한 액상 담체에는 물, 식염수, 수성 덱스트로스 및 글리콜이 포함된다.

[0157] 화합물은 주사에 의한, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 단위 제형[unit dosage form], 예를 들어 앰플 또는 다중 용량 용기 내에, 첨가된 방부제와 함께 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내에 현탁제, 액제 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 제형은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 분말 형태로 또는 멸균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 멸균 주사용 증류수의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조(동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술한 종류의 멸균된 산제, 과립제 및 정제로 제조될 수 있다.

[0158] 비경구 투여를 위한 제형에는 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 항산화제, 완충제, 정균제 및 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방유, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스터, 예컨대 올레산 에틸 또는 트라이글리세라이드, 또는 지질소체를 포함한다. 수성 주사 현탁액은 카복시메틸셀룰로스소듐, 소르비톨 또는 덱스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유할 수 있다.

[0159] 전술한 제형 이외에, 화합물은 또한 데포(depot) 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용 제형은 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중 유제) 또는 이온 교환 수지, 또는 예를 들어, 난용성 염으로서 난용성 유도체로 제형화될 수 있다.

[0160] 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제, 로젠지제, 파스틸제 또는 겔제의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 자당 및 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 향미 기제에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0161] 화합물은 또한 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 기제를 함유하는 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장용 조성물로 제형화될 수 있다.

[0162] 본 개시의 특정 화합물은 국소적으로, 즉 비전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이는 표피 또는 협강에 외부 화합물의 도포 및 이러한 화합물의 귀, 눈 및 코 내로의 점적 주입을 포함하여 화합물은 혈류로 현저하게 들어가지 않게 된다. 이와 달리, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 의미한다.

[0163] 국소 투여에 적합한 제형에는 겔제, 리니멘트제, 로션제, 크림제, 연고제 또는 페이스트제, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적합한 점적제와 같은 염증 부위로의 피부를 통한 침투에 적합한 액상 또는 반액상 제제가 포함된다. 국소 투여를 위한 활성 성분은, 예를 들어 제형의 0.001% 내지 10% w/w(중량 기준)를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w만큼 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 5% w/w 미만을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 제형의 0.1% 내지 1% w/w를 포함할 수 있다.

[0164] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 취입기, 분무기 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 다이클로로다이플루오로메테인, 트라이클로로플루오로메테인, 다이클로로테트라플루오로에테인, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스와 같은 적합한 추진제를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 단위 투여량은 계량된 양을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 또는, 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해, 본 개시에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 유당 또는 전분과 같은 적합한 분말 기제의 분말 혼합물의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들어 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있으며, 이러한 단위 제형에서 분말은 흡입기 또는 취입

기의 도움으로 투여될 수 있다. 다른 적합한 약학적 부형제 및 이들의 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 20th ed., 2000]에 기재되어 있다.

[0165] 제형에서 화합물의 수준은 당업자가 사용하는 전체 범위 내에서 달라질 수 있다. 전형적으로, 제형은 전체 제형을 기준으로 한 본 개시의 화합물의 약 0.01-99.99 wt%를 함유하고, 나머지는 하나 이상의 적합한 약학적 부형제이다. 예를 들어, 화합물은 약 1-80 wt%의 수준으로 존재한다.

[0166] **병용 및 병용 요법**

[0167] 본 개시의 화합물은 본 개시의 화합물 또는 다른 약물이 유용성이 있는 질환 또는 병태의 치료에서 하나 이상의 다른 약물과 병용될 수 있다. 이러한 다른 약물(들)은 본 개시의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 다른 약물 및 본 개시의 화합물을 함유하는 단위 제형의 약학적 조성물이 고려된다. 하지만, 병용 요법은 또한 본 개시의 화합물 및 하나 이상의 다른 약물이 상이한 중첩 일정으로 투여되는 요법을 포함할 수 있다. 하나 이상의 다른 활성 성분과 병용될 때, 본 개시의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각 단독으로 사용될 때보다 더 낮은 용량으로 사용될 수 있다는 것이 또한 고려된다.

[0168] 따라서, 본 개시의 약학 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 약물을 함유하는 것도 포함한다.

[0169] 위의 병용은 하나의 다른 약물뿐만 아니라, 둘 이상의 다른 활성 약물과 본 개시의 화합물의 병용을 포함한다. 마찬가지로, 본 개시의 화합물은 본 개시의 화합물이 유용한 질환 또는 병태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 위험 감소에 사용되는 다른 약물과 병용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 본 개시의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 개시의 화합물에 더해 이러한 다른 약물을 함유하는 약학적 조성물이 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시의 약학적 조성물은 또한 본 개시의 화합물에 더해 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다. 제2 활성 성분에 대한 본 개시의 화합물의 중량비는 다양할 수 있고, 각 성분의 유효 용량에 따라 달라진다. 일반적으로, 각각의 치료 유효 용량이 사용된다.

[0170] 이를 필요로 하는 대상이 암을 앓고 있거나 앓을 위험이 있는 경우, 대상은 하나 이상의 다른 항암제와 본 개시의 화합물을 임의로 병용하여 치료될 수 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 CDK 4/6 억제제와 병용된다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 CDK 4/6 억제제의 예에는 아베마시클립[*N*-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(4-플루오로-1-아이소프로필-2-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일)피리미딘-2-아민]; 팔보시클립[6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온] 및 리보시클립[7-사이클로펜틸-*N*,*N*-다이메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카복사마이드]가 포함되나 이에 제한되지 않는데, CDK 4/6 억제제 트릴라시클립[2'-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-다이하이드로-6'*H*-스파이로-[사이클로헥세인-1,9'-피라지노[1',2':1,5]피롤로[2,3-*d*]피리미딘]-6'-온]은 임상시험 후기 단계에 있다. 본원의 방법에 유용한 또 다른 CDK 4/6 억제제는 CDK 2/4/6 억제제 PF-06873600[피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온, 6-(다이플루오로메틸)-8-[(1*R*,2*R*)-2-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸]-2-[[1-(메틸설폰일)-4-피페리딘일]아미노]]이다.

[0172] 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물은 Raf 계열 인산화효소 억제제와 병용된다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 Raf 계열 인산화효소 억제제의 예에는 엔코라페닙(LGX818): 메틸 (*S*)-(1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설폰아미도)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트; PLX-8394: *N*-(3-(5-(2-사이클로프로필피리미딘-5-일)-3a,7a-다이하이드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-카보닐)-2,4-다이플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-설폰아마이드; Raf-709: *N*-(2-메틸-5'-모폴리노-6'-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)-[3,3'-바이피리딘]-5-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤즈아마이드; LXH254: *N*-(3-(2-(2-하이드록시에톡시)-6-모폴리노피리딘-4-일)-4-메틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)아이소니코틴아마이드; 소라페닙: 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)유레이도)페녹시)-*N*-메틸피콜린아마이드; L Y 3009120: 1-(3,3-다이메틸뷰틸)-3-(2-플루오로-4-메틸-5-(7-메틸-2-(메틸아미노)피리도-[2,3-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아; 리피라페닙(BGB-283); 5-(((1*R*,1a*S*,6b*S*)-1-(6-(트라이플루오로-메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-1a,6b-다이하이드로-1*H*-사이클로프로파[*b*]벤조퓨란-5-일)메틸)-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1*H*)-온; Tak-632: *N*-(7-사이아노-6-(4-플루오로-3-(2-(3-(트라이플루오로메틸)-페닐)아세트아미도)페녹시)벤조[*d*]싸이아졸-2-일)사이클로프로페인카복사미드; CEP-32496: 1-(3-((6,7-다이메톡시퀴나졸린-4-일)옥시)페닐)-3-(5-(1,1,1-트라이플루

오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)유레아; CCT196969: 1-(3-(삼차-뷰틸)-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-((3-옥소-3,4-다이하이드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일)옥시)페닐)유레아; 및 RO5126766: *N*-[3-플루오로-4-[[4-메틸-2-옥소-7-(2-피리미딘일옥시)-2*H*-1-벤조피란-3-일] 메틸]-2-피리딘일]-*N*'-메틸설프아마이드(methylsulfamide)가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0173] 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물은 Src 계열 인산화효소와 병용된다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 Src 계열 인산화효소 억제제의 예에는 다사티닙[*N*-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-((6-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)싸이아졸-5-카복사마이드]; 포나티닙[3-(이미다조[1,2-*b*]피리다진-3-일에타인일)-4-메틸-*N*-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)벤즈아마이드]; 반데타닙[*N*-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)퀴나졸린-4-아민]; 보수티닙[4-((2,4-다이클로로-5-메톡시페닐)아미노)-6-메톡시-7-(3-(4-메틸피페라진-1 -일)-프로폭시)퀴놀린-3-카보나이트릴]; 사라카티닙[*N*-(5-클로로벤조[*d*][1,3]다이옥솔-4-일)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)퀴나졸린-4-아민]; KX2-391[*N*-벤질-2-(5-(4-(2-모폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)아세트아마이드]; SU6656[(*Z*)-*N*,*N*-다이메틸-2-옥소-3-((4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-2-일)메틸렌)인돌린-5-설폰아마이드]; PP1[1-(삼차-뷰틸)-3-(*p*-톨릴)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민]; WH-4-023[2,6-다이메틸페닐 (2,4-다이메톡시페닐)(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)카바메이트] 및 KX-01[*N*-벤질-2-(5-(4-(2-모폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)아세트아마이드]가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, Src 억제제는 다사티닙이다. 일 구현예에서, Src 억제제는 사라카티닙이다. 일 구현예에서, Src 억제제는 포나티닙이다. 일 구현예에서, Src 억제제는 반데타닙이다. 일 구현예에서, Src 억제제는 KX-01이다.

[0174] 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물은 SHP-2 억제제와 병용되는데, SHP-2 억제제는 SHP-099[6-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-3-(2,3-다이클로로페닐)피라진-2-아민 다이하이드로클로라이드), RMC-4550[3(3*S*,4*S*)-(4-아미노-3-메틸-2-옥사-8-아자스파이로[4.5]데칸-8-일)-6-(2,3-다이클로로페닐)피라진-2-일)메탄올], RMC-4360(Revolution Medicines), TN0155(Novartis), BBP-398(BridgeBio), 및 ERAS-601(Erasca)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0175] 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물은 mTOR 억제제와 병용된다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 mTOR 억제제의 예에는 에베로리무스, 라파마이신, 조타롤리무스(Zotarolimus, ABT-578), 리다포로리무스(데포로리무스; MK-8669), 사파니세르팁[INK128; 5-(4-아미노-1-아이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)벤조[*d*]옥사졸-2-아민], 토린(Torin)-1; 1-(4-(4-프로피온일피페라진-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)-9-(퀴놀린-3-일)벤조[*h*][1,6]나프티리딘-2(1*H*)-온, 닥토리십(BEZ235); 2-메틸-2-(4-(3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-이미다조[4,5-*c*]퀴놀린-1-일)페닐)프로페인나이트릴, 부파리십(buparlisib, 5-(2,6-다이모폴린-4-일피리미딘-4-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민); GDC-0941(픽틸리십); 4-[2-(1*H*-인다졸-4-일)-6-[(4-메틸설폰일피페라진-1-일)메틸]싸이에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]모폴린); GDC-0349[(*S*)-1-에틸-3-(4-(4-(3-메틸모폴리노)-7-(옥세탄-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-2-일)페닐)유레아], VS-5584(SB2343)[5-(8-메틸-2-모폴린-4-일-9-프로판-2-일퓨린-6-일)피리미딘-2-아민] 및 비스투세르팁[AZD-2014; 3-(2,4-비스((*S*)-3-메틸모폴리노)피리도-[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-*N*-메틸벤즈아마이드]가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0176] 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물은 범 ErbB 계열 억제제와 병용된다. 일 구현예에서, KRAS 및 범 ErbB 계열 억제제는 제공된 조성물 및 방법에서 유일한 활성제이다. 일 구현예에서, 범 ErbB 계열 억제제는 비가역적 억제제이다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 비가역적 범 ErbB 계열 억제제의 예에는 아파티닙; 다코미티닙; 카너티닙(Canertinib); 포지오티닙, AV 412[*N*-4-([3-(클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-메틸-3-(4-메틸-1-피페라진-1-뷰타인-1-일]-6-퀴나졸린일]-2-프로펜아마이드); PF 6274484 *N*-4-([3-(클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-퀴나졸린일]-2-프로펜아마이드) 및 HKI 357 *N*-(2(*E*)-*N*-[[4-[[3-클로로-4-[(플루오로페닐)메톡시]페닐]아미노]-3-사이아노-7-에톡시-6-퀴놀린일]-4-(다이메틸아미노)-2-뷰텐아마이드)가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 범 ErbB 계열 억제제는 가역적 억제제이다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 가역적 범 ErbB 계열 억제제의 예에는 엘로티닙, 게피니티브, 사피티닙; 발리티닙; TAK-285[*N*-[2-[4-[3-클로로-4-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]페닐아미노]-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-5-일]에틸]-3-하이드록시-3-메틸뷰탄아마이드]; AEE788 (*S*)-(6-(4-((4-에틸피페라진-1 -일메틸)페닐]-*N*-(1-페닐에틸)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-아민); 탈록소티닙 3-[*N*-[4-(3-브로모-4-클로로페닐아미노)-피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일]카바모일]-*N*,*N*-다이메틸-*N*-(1-메틸-4-나이트로-1*H*-이미다졸-5-일메틸)-2(*E*)-프로펜-1-암모늄 브로마이드); BMS 599626[(3*S*)-3-모폴린일메틸-[4-[[1-[(3-플루오로페닐)메틸]-1*H*-인다졸-5-일]아미노]-5-메틸피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진

-6-일]카바메이트 다이하이드로클로라이드]; 및 GW 583340[*N*-[3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐]-6-[2-[2-(메틸설폰일)에틸아미노메틸]싸이아졸-4-일]퀴나졸린-4-아민 다이하이드로클로라이드]가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0177] 일 구현예에서, 범 ErbB 계열 억제제는 EGFR 억제제 및 HER2 억제제의 조합이되, EGFR 억제제 및 HER2 억제제는 다음 중 두 개의 조합이다: AG 1478[*N*-(3-클로로페닐)-6,7-다이메톡시퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드]; AG 555[(*E*)-2-사이아노-3-(3,4-다이하이드록시페닐)-*N*-(3-페닐프로필)-2-프로펜아마이드]; AG 556[(*E*)-2-사이아노-3-(3,4-다이하이드록시페닐)-*N*-(4-페닐뷰틸)-2-프로펜아마이드]; AG 825[*E*-3-[3-벤조싸이아졸-2-일설판일메틸)-4-하이드록시-5-메톡시페닐]-2-사이아노-2-프로펜아마이드]; CP 724714[2-메톡시-*N*-[(2*E*)-3-[4-[3-메틸-4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)페닐아미노]퀴나졸린-6-일]-2-프로펜-1-일]아세트아마이드]; BIBU 1361[*N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-[4-(다이에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 다이하이드로클로라이드]; BIBU 1382; [N^8-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N^2-(1-메틸-4-피페리딘일)피리미디노[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 다이하이드로클로라이드], JNJ 28871063[5*E*-4-아미노-6-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐아미노]-피리미딘-5-카브알데하이드 *N*-[2-(4-모폴린일)에틸]옥심 하이드로클로라이드]; PD 153035[4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-다이메톡시퀴나졸린 하이드로클로라이드]; 및 PD 158780[N^4-(3-브로모페닐)-N^6-메틸-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4,6-다이아민].

[0178] 일 구현예에서, 범 ErbB 계열 억제제는 항-EGFR 항체, 항-HER2 항체 또는 항-EGFR 항체와 항-HER2 항체의 조합이다. EGFR 및/또는 HER2를 표적으로 하는 단일 클론 항체, 항체 접합체 및 이중특이적 항체를 포함하는 항체는 공지이고 여러 항체가 연구 및 인간 임상 용도로 시판 중이다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 항-EGFR 항체의 예에는 네시투무맙, 파니투무맙 및 세툭시맙이 포함된다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 항-HER2 항체의 예에는 페르투주맙, 트라스투주맙 및 트라스투주맙 엠탄신이 포함된다.

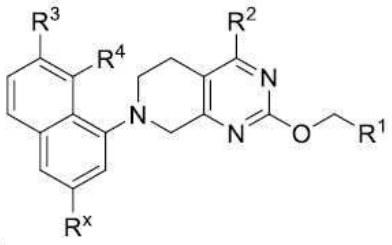
[0179] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 면역 관문 억제제와 병용된다. 제공된 조성물 및 방법에 적합한 면역 관문 억제제의 예에는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, 및 LAG-3 억제제, 예컨대 펨브롤리주맙(Keytruda®), 니볼루맙(Opdivo®), 세미플리맙(Libtayo®), 아테졸리주맙(Tecentriq®), 아벨루맙(Bavencio®), 두르발루맙(ImfinziTM), 이필리무맙(Yervoy®), 렐라트리맙, 옵두알락, 및 도스타리맙(Jemperli)이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0180] 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약학적 조성물은 또한 다른 항신생물성 화합물, 예를 들어 화학요법제와 함께 공동 투여되거나, 방사선 또는 외과 수술 등의 다른 치료와 병용될 수 있는데, 둘 중 하나는 수술 전 또는 수술 후 보조요법으로서 사용될 수 있다.

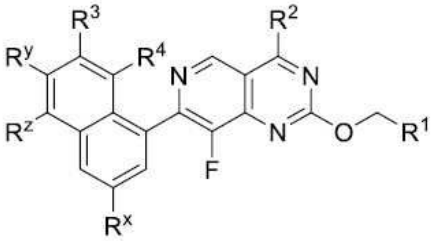
[0181] **선택된 구현예**

[0182] 구현예 1. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물:

[0183] [화학식 I]

[0184] 

[0185] [화학식 II]



[0186]

[0187] 또는 이의 염; 및/또는 이의 동위원소체[isotopologue]:

[0188] 식에서,

[0189] R^x는 수소, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

[0190] R^y는 수소, C_1-C_4 알킬, 및 할로에서 선택되고,

[0191] R^z는 수소, C_1-C_4 알킬, 및 할로에서 선택되고,

[0192] R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 탄소고리기 또는 헤테로고리기이되, 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되고,

[0193] R^2는 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0194] R^3은 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0195] R^4는 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬, CN 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0196] R^{2a}는 $-NR^5R^6$이고,

[0197] R^5는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0198] R^6은 $-C_1$-C_6 알킬렌-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$이거나,

[0199] R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-7원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$로 치환되고,

[0200] R^7은 수소, $-C_1$-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 $-(CH_2)_m-NR^8R^9$로 이루어진 군에서 선택되고,

[0201] R^8 및 R^9는 독립적으로 -H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0202] R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 적어도 하나의 질소를 포함하는 4-7 원 포화 헤테로고리기를 형성하고, 이는 할로로 임의로 치환되고,

[0203] n은 0 또는 1이고,

[0204] m은 1 또는 2이고,

[0205] R^{2b}는 $-NR^{10}R^{11}$이고,

[0206] R^{10}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0207] R^{11}은

[0208] -(C_1-C_4 알킬렌)-$N(R^{12})$-CN, 및

[0209] $-(CH_2)_w-R^{13}$으로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0210] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-8원 포화 헤테로고리기는

[0211] $-(CH_2)_x-N(R^{14})$-CN,

[0212] 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

[0213] 사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 사이아노는 제2 고리 질소에서 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것이고,

[0214] R^{12}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0215] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기이되, 질소는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고, 또는

[0216] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기이되, 질소 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고, 또는

[0217] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기이되, 질소 고리 원자(들) 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고,

[0218] R^{14}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0219] w는 0, 1, 또는 2이고,

[0220] x는 0 또는 1이고,

[0221] R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이고,

[0222] R^{15}는 CN, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 중 하나의 경우로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, H이고,

[0223] R^{16}은

[0224] -(C_1-C_4 알킬렌)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0225] -$(CH_2)_y$-R^{21}로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0226] R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는

[0227] -$(CH_2)_q$-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0228] -$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, -$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 -$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$은 제2 고리 질소에서 헤테로고리기에 연결되고,

[0229] R^{17}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0230] R^{18}은 수소, -COOH, -$C(O)O$-C_1-C_4 알킬, -$C(O)O$-C_1-C_4 할로알킬, -$C(O)$-C_1-C_4 알킬, -$C(O)$-C_1-C_4 할로알킬, -$C(O)NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_u$-R^{34}, -(C_1-C_2 알킬)-(C_1-C_2 알콕시), -$S(O)_2$-C_1-C_4 알킬, -$S(O)_2$-C_1-C_4 할로알킬, 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0231] R^{20}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0232] R^{18} 및 R^{20}은 이들이 부착되는 탄소와 함께, N, O 및 S에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 4-5원 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성하되, 탄소고리 또는 헤테로고리는 메틸, 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 카보닐 중 하나의 경우로 임의로 치환될 수 있고,

[0233] R^{19}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0234] R^{21}은

[0235] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 -$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

[0236] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 -$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

[0237] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자(들) 중 하나는 -$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

[0238] R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0239] R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, CH_2-(C_3-C_6 헤테로사이클릴) 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이고,

[0240] R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기이고,

[0241] y는 0, 1, 또는 2이고,

[0242] z는 1 또는 2이고,

[0243] q는 0 또는 1이고,

[0244] u는 0, 1 또는 2이고,

[0245] R^{2d}는

[0246] $-NR^{24}R^{25}$,

[0247] $-C(O)N(R^{27})$-(C_1-C_4 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$, 및

[0248] -O-(C_1-C_2 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

[0249] R^{24}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0250] R^{25}는 -(C_1-C_4 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$이거나,

[0251] R^{24} 및 R^{25}는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는 -(C_0-C_2 알킬렌)-$C(O)CH=CHR^{26}$으로 치환되고, 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 임의로 추가로 치환되고,

[0252] R^{26}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0253] R^{27}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

[0254] R^{2e}는 $-NR^{28}R^{29}$이고,

[0255] R^{28}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0256] R^{29}는 $-(CH_2)_t$-R^{30}이고,

[0257] R^{30}은

[0258] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된

1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

[0259] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

[0260] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

[0261] R^{31}은 $-(CH_2)_v-NR^{32}R^{33}$ 및 $-(CH_2)_p-R^{36}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

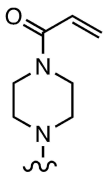
[0262] R^{32} 및 R^{33}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0263] t는 0, 1, 또는 2이고,

[0264] v는 1 또는 2이고,

[0265] p는 0, 1 또는 2이고,

[0266] R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이되,

[0267] 화합물이 화학식 I의 화합물인 경우, R^{2c}는  이 아니고,

[0268] 또한 화합물이 화학식 II의 화합물인 경우, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이 아니되, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 제2 질소는 $-C(O)-CH=CH_2$로 치환된다.

[0269] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

[0270] 구현예 3. 구현예 1에 있어서, 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

[0271] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^y는 수소 및 할로에서 선택되는, 화합물.

[0272] 구현예 5. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^y는 수소, Me, F 및 Cl에서 선택되는, 화합물.

[0273] 구현예 6. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^y는 수소, F 및 Cl에서 선택되는, 화합물.

[0274] 구현예 7. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^y는 H인, 화합물.

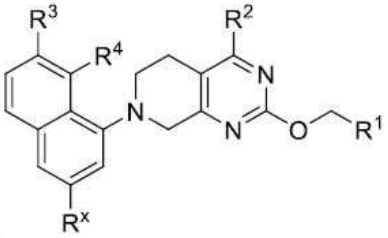
[0275] 구현예 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^z는 수소, Me, F 및 Cl에서 선택되는, 화합물.

[0276] 구현예 9. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^z는 수소, Me 및 F에서 선택되는, 화합물

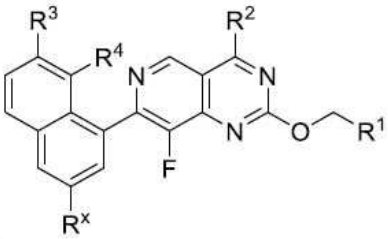
[0277] 구현예 10. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^z는 수소인, 화합물.

[0278] 구현예 11. 화학식 I-1 또는 화학식 II-1의 화합물:

[0279] [화학식 I-1]

[0280] 

[0281] [화학식 II-1]

[0282]  ;

[0283] 또는 이의 염; 및/또는 이의 동위원소체:

[0284] 식에서,

[0285] R^x는 수소, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

[0286] R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 탄소고리기 또는 헤테로고리기이되, 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되고,

[0287] R^2는 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0288] R^3은 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0289] R^4는 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0290] R^{2a}는 $-NR^5R^6$이고,

[0291] R^5는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0292] R^6은 $-C_1$-C_6 알킬렌-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$이거나,

[0293] R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-7원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$로 치환되고,

[0294] R^7은 수소, $-C_1$-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 $-(CH_2)_m-NR^8R^9$로 이루어진 군에서

선택되고,

[0295] R^8 및 R^9는 독립적으로 -H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0296] R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 적어도 하나의 질소를 포함하는 4-7 원 포화 헤테로고리기를 형성하고, 이는 할로로 임의로 치환되고,

[0297] n은 0 또는 1이고,

[0298] m은 1 또는 2이고,

[0299] R^{2b}는 $-NR^{10}R^{11}$이고,

[0300] R^{10}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0301] R^{11}은

[0302] -(C_1-C_4 알킬렌)-$N(R^{12})$-CN, 및

[0303] $-(CH_2)_w$-R^{13}으로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0304] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-8원 포화 헤테로고리기는

[0305] $-(CH_2)_x$-$N(R^{14})$-CN,

[0306] 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

[0307] 사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 사이아노는 제2 고리 질소에서 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것이고,

[0308] R^{12}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0309] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기이되, 질소는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고, 또는

[0310] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기이되, 질소 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고, 또는

[0311] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기이되, 질소 고리 원자(들) 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않고,

[0312] R^{14}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0313] w는 0, 1, 또는 2이고,

[0314] x는 0 또는 1이고,

[0315] R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이고,

[0316] R^{15}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0317] R^{16}은

[0318] $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0319] $-(CH_2)_y-R^{21}$로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0320] R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는

[0321] $-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0322] $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$은 제2 고리 질소에서 헤테로고리기에 연결되고,

[0323] R^{17}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0324] R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)O-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)O-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_u-R^{34}$, $-(C_1$-C_2 알킬$)-(C_1$-C_2 알콕시), $-S(O)_2-C_1$-C_4 알킬, $-S(O)_2-C_1$-C_4 할로알킬, 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0325] R^{19}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0326] R^{20}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0327] R^{21}은

[0328] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

[0329] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

[0330] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치

환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

[0331] R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0332] R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이고,

[0333] R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기이고,

[0334] y는 0, 1, 또는 2이고,

[0335] z는 1 또는 2이고,

[0336] q는 0 또는 1이고,

[0337] u는 0, 1 또는 2이고,

[0338] R^{2d}는

[0339] $-NR^{24}R^{25}$,

[0340] $-C(O)N(R^{27})-(C_1$-C_4 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$, 및

[0341] $-O-(C_1$-C_2 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

[0342] R^{24}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0343] R^{25}는 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$이거나,

[0344] R^{24} 및 R^{25}는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는 $-(C_0$-C_2 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$으로 치환되고, 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 임의로 추가로 치환되고,

[0345] R^{26}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0346] R^{27}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되고,

[0347] R^{2e}는 $-NR^{28}R^{29}$이고,

[0348] R^{28}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0349] R^{29}는 $-(CH_2)_t-R^{30}$이고,

[0350] R^{30}은

[0351] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4

알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 헤테로고리기,

[0352] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 헤테로고리기, 및

[0353] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 헤테로고리기에서 선택되고,

[0354] R^{31}은 $-(CH_2)_v-NR^{32}R^{33}$ 및 $-(CH_2)_p-R^{36}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

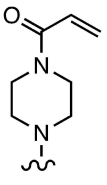
[0355] R^{32} 및 R^{33}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0356] t는 0, 1, 또는 2이고,

[0357] v는 1 또는 2이고,

[0358] p는 0, 1 또는 2이고,

[0359] R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는 4-10원 헤테로고리이되,

[0360] 화합물이 화학식 I-1의 화합물인 경우, R^{2c}는  이 아니고,

[0361] 또한 화합물이 화학식 II-1의 화합물인 경우, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이 아니되, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 제2 질소는 $-C(O)-CH=CH_2$로 치환된다.

[0362] 구현예 12. 구현예 11에 있어서, 화합물은 화학식 I-1의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

[0363] 구현예 13. 구현예 11에 있어서, 화합물은 화학식 II-1의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

[0364] 구현예 14. 구현예 11 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^x는 수소, 하이드록시, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되는, 화합물.

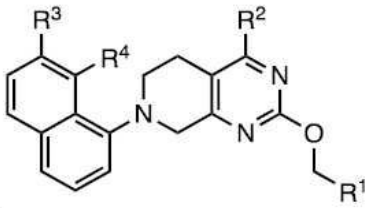
[0365] 구현예 15. 구현예 11 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^x는 수소, 하이드록시 및 $-OCHF_2$에서 선택되는, 화합물.

[0366] 구현예 16. 구현예 11 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^x는 수소 및 하이드록시에서 선택되는, 화합물.

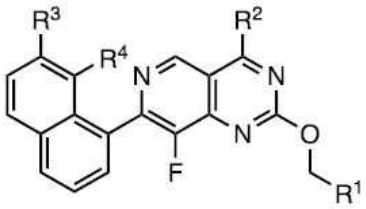
[0367] 구현예 17. 구현예 11 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^x는 수소인, 화합물.

[0368] 구현예 18. 화학식 I-2 또는 화학식 II-2의 화합물:

[0369] [화학식 I-2]

[0370] 

[0371] [화학식 II-2]

[0372]  ; 또는 이의 염; 및/또는 이의 동위원소체: 식에서,

[0373] R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 탄소고리기 또는 헤테로고리기이되, 이는 C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고,

[0374] R^2는 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, 및 R^{2d}로 이루어진 군에서 선택되고,

[0375] R^3은 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_1-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0376] R^4는 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_1-C_3 알카이닐로 이루어진 군에서 선택되고,

[0377] R^{2a}는 $-NR^5R^6$이고,

[0378] R^5는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0379] R^6은 $-C_1$-C_6 알킬렌-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$이거나,

[0380] R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-7원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$로 치환되고,

[0381] R^7은 수소, $-C_1$-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 $-(CH_2)_m-NR^8R^9$로 이루어진 군에서 선택되고,

[0382] R^8 및 R^9는 독립적으로 -H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0383] R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 적어도 하나의 질소를 포함하는 4-7 원 포화 헤테로고리기를 형성하고, 이는 할로로 임의로 치환되고,

[0384] n은 0 또는 1이고,

[0385] m은 1 또는 2이고,

[0386] R^{2b}는 $-NR^{10}R^{11}$이고,

[0387] R^{10}은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0388] R^{11}은

[0389] -(C_1-C_4 알킬렌)-$N(R^{12})$-CN, 및

[0390] $-(CH_2)_w-R^{13}$으로 이루어진 군에서 선택되거나,

[0391] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-8원 포화 헤테로고리기는

[0392] $-(CH_2)_x-N(R^{14})$-CN,

[0393] 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

[0394] 사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 사이아노는 제2 고리 질소에서 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것이고,

[0395] R^{12}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0396] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 헤테로고리기이되, 질소는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 임의로 추가로 치환되고, 또는

[0397] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 헤테로고리기이되, 질소 중 하나는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 임의로 추가로 치환되고, 또는

[0398] R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 포함하는 7원 포화 헤테로고리기이되, 질소 고리 원자(들) 중 하나는 사이아노로 치환되고, 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 임의로 추가로 치환되고,

[0399] R^{14}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0400] w는 0, 1, 또는 2이고,

[0401] x는 0 또는 1이고,

[0402] R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이고,

[0403] R^{15}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0404] R^{16}은

[0405] -(C_1-C_4 알킬렌)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0406] $-(CH_2)_y-R^{21}$로 이루어진 군에서 선택되되, R^{21}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기이고, 여기서 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 추가로 치환되고, 또는

[0407] R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는

[0408] $-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0409] $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$은 제2 고리 질소에서 헤테로고리기에 연결되고,

[0410] R^{17}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0411] R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)O-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)O-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 할로알킬, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_u-R_{34}$, $-(C_1$-C_2 알킬$)-(C_1$-C_2 알콕시), $-S(O)_2-C_1$-C_4 알킬, $-S(O)_2-C_1$-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기로 이루어진 군에서 선택되고,

[0412] R^{19}는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0413] R^{20}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0414] R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군에서 선택되고,

[0415] y는 0, 1, 또는 2이고,

[0416] z는 1 또는 2이고,

[0417] q는 0 또는 1이고,

[0418] R^{2d}는

[0419] $-NR^{24}R^{25}$,

[0420] $-C(O)N(R^{27})-(C_1$-C_4 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$, 및

[0421] $-O-(C_1$-C_2 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

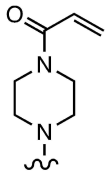
[0422] R^{24}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0423] R^{25}는 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$이거나,

[0424] R^{24} 및 R^{25}는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는 $-(C_0$-C_2 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$으로 치환되고, 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 임의로 추가로 치환되고,

[0425] R^{26}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0426] R^{27}은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 선택되되,



[0427] 화합물이 화학식 I-2의 화합물인 경우, R^{2c}는 이 아니고,

[0428] 또한 화합물이 화학식 II-2의 화합물인 경우, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이 아니되, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 제2 질소는 $-C(O)-CH=CH_2$로 치환된다.

[0429] 구현예 19. 구현예 18에 있어서, 화합물은 화학식 I-2의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

[0430] 구현예 20. 구현예 18에 있어서, 화합물은 화학식 II-2의 화합물 또는 이의 염인, 화합물.

[0431] 구현예 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1의 4-8원 포화 헤테로고리기 또는 탄소고리기는 헤테로고리기를 포함하는, 화합물.

[0432] 구현예 22. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1의 4-8원 포화 헤테로고리기 또는 탄소고리기는 탄소고리기를 포함하는, 화합물.

[0433] 구현예 23. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1의 4-8원 포화 헤테로고리기 또는 탄소고리기는 하나의 고리를 포함하는, 화합물.

[0434] 구현예 24. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1의 4-8원 포화 헤테로고리기 또는 탄소고리기는 두 개의 고리를 포함하는, 화합물.

[0435] 구현예 25. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1의 4-8원 포화 헤테로고리기 또는 탄소고리기는 비치환되는, 화합물.

[0436] 구현예 26. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1의 4-8원 포화 헤테로고리기 또는 탄소고리기는 하나의 C_1-C_4 알킬로 치환되는, 화합물.

[0437] 구현예 27. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 단환식 탄소고리기 또는 단환식 헤테로고리기이되, 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0438] 구현예 28. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 이환식 탄소고리기 또는 이환식 헤테로고리기이되, 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0439] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4 사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0440] 구현예 30. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R^1은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, 스파이로 C_3-C_4

사이클로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 4-8원 포화 탄소고리기인, 화합물.

[0441] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 비치환된 4-8원 포화 탄소고리기 또는 헤테로고리기인, 화합물.

[0442] 구현예 32. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1의 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 비치환되거나 하나의 할로, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알킬로 치환되는, 화합물.

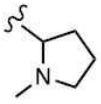
[0443] 구현예 33. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1의 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 비치환되거나 하나의 할로 또는 하이드록시로 치환되는, 화합물.

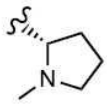
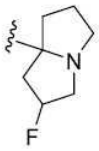
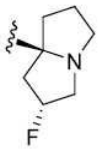
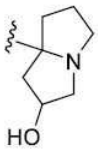
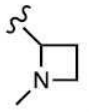
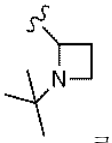
[0444] 구현예 34. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1의 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 비치환되거나 하나의 플루오로로 치환되는, 화합물.

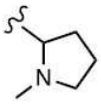
[0445] 구현예 35. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1의 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 비치환되거나 하나의 플루오로 또는 하이드록시로 치환되는, 화합물.

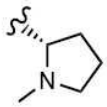
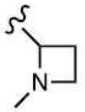
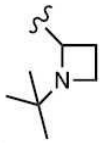
[0446] 구현예 36. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1의 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 하나의 플루오로로 치환되는, 화합물.

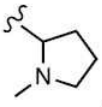
[0447] 구현예 37. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^1의 탄소고리기 또는 헤테로고리기는 하나의 C_1-C_4 알킬로 치환되는, 화합물.

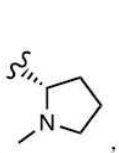
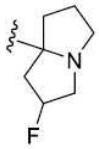
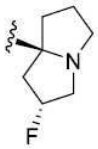
[0448] 구현예 38. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^1은  ,

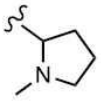
[0449]  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

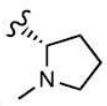
[0450] 구현예 39. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^1은  ,

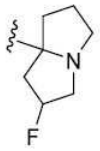
[0451]  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

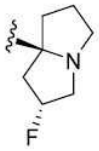
[0452] 구현예 40. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^1은  ,

[0453]    및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0454] 구현예 41. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^1은  ,

[0455]  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0456] 구현예 42. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^1은  ,

[0457]  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0458] 구현예 43. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, R^3 및 R^4는 수소, 메틸, 에틸, 에타인일, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0459] 구현예 44. 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, R^3 및 R^4는 수소, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0460] 구현예 45. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, R^3은 수소 및 플루오로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0461] 구현예 46. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, R^3은 수소인, 화합물.

[0462] 구현예 47. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, R^3은 플루오로인, 화합물.

[0463] 구현예 48. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소, 메틸, 에틸, 에타인일, 프로파인일, 다이플루오로메틸, CN, 사이클로프로필, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0464] 구현예 49. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소, 메틸, 에틸, 에타인일, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0465] 구현예 50. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0466] 구현예 51. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 프로파인일인, 화합물.

[0467] 구현예 52. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 CN인, 화합물.

[0468] 구현예 53. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 사이클로프로필인, 화합물.

[0469] 구현예 54. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 다이플루오로메틸인, 화합물.

[0470] 구현예 55. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 클로로인, 화합물.

[0471] 구현예 56. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 플루오로인, 화합물.

[0472] 구현예 57. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 메틸인, 화합물.

[0473] 구현예 58. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 에틸인, 화합물.

[0474] 구현예 59. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 에타인일인, 화합물.

[0475] 구현예 60. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소인, 화합물.

[0476] 구현예 61. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0477] 구현예 62. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2a}, R^{2b}, 및 R^{2c}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0478] 구현예 63. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2c} 및 R^{2e}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0479] 구현예 64. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2a} 및 R^{2b}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0480] 구현예 65. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2a}인, 화합물.

[0481] 구현예 66. 구현예 1 내지 62, 64 및 65 중 어느 하나에 있어서, R^5는 메틸 또는 에틸인, 화합물.

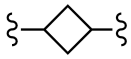
[0482] 구현예 67. 구현예 1 내지 62, 64 및 65 중 어느 하나에 있어서, R^5는 메틸인, 화합물.

[0483] 구현예 68. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서, R^6은 $-C_1-C_6$ 알킬렌-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$인, 화합물.

[0484] 구현예 69. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 68 중 어느 하나에 있어서, R^6의 C_1-C_6 알킬렌은 직쇄인, 화합물.

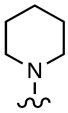
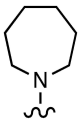
[0485] 구현예 70. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 68 중 어느 하나에 있어서, R^6의 C_1-C_6 알킬렌은 고리형인, 화합물.

[0486] 구현예 71. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 68 중 어느 하나에 있어서, R^6의 C_1-C_6 알킬렌은 C_1-C_4 알킬렌인, 화합물.

[0487] 구현예 72. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 68 중 어느 하나에 있어서, R^6의 C_1-C_6 알킬렌은 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0488] 구현예 73. 구현예 1 내지 62, 64 및 65 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 4-7원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_n-S(O)_2-CH=CHR^7$로 치환되는, 화합물.

[0489] 구현예 74. 구현예 73에 있어서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되는 질소와 함께, $-(CH_2)_n-S(O)_2-CH=CHR^7$로 치환되

는,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 4-7원 포화 헤테로고리기를 형성하는, 화합물.

[0490] 구현예 75. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 74 중 어느 하나에 있어서, n은 0인, 화합물.

[0491] 구현예 76. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 74 중 어느 하나에 있어서, n은 1인, 화합물.

[0492] 구현예 77. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 76 중 어느 하나에 있어서, R^7은 수소인, 화합물.

[0493] 구현예 78. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 76 중 어느 하나에 있어서, R^7은 $-C_1$-C_4 알킬인, 화합물.

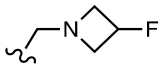
[0494] 구현예 79. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 76 중 어느 하나에 있어서, R^7은 $-(CH_2)_m-NR^8R^9$인, 화합물.

[0495] 구현예 80. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 79 중 어느 하나에 있어서, R^8 및 R^9는 독립적으로 $-C_1$-C_2 알킬인, 화합물.

[0496] 구현예 81. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 79 중 어느 하나에 있어서, R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7 원 포화 헤테로고리기를 형성하고, 이는 할로로 임의로 치환되는, 화합물.

[0497] 구현예 82. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 79 중 어느 하나에 있어서, R^8 및 R^9는 이들이 부착되는 질소와 함께, 두 개의 고리를 포함하는 5-7원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자들로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하고, 이는 할로로 임의로 치환되는, 화합물.

[0498] 구현예 83. 구현예 81 또는 82에 있어서, R^8 및 R^9가 이들이 부착되는 질소와 함께 형성한 포화 헤테로고리기는 -F로 치환되는, 화합물.

[0499] 구현예 84. 구현예 1 내지 62 및 64 내지 76 중 어느 하나에 있어서, R^7은 수소, 메틸, 에틸, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0500] 구현예 85. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2b}인, 화합물.

[0501] 구현예 86. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 85 중 어느 하나에 있어서, R^{10}은 메틸 또는 에틸인, 화합물.

[0502] 구현예 87. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 85 중 어느 하나에 있어서, R^{10}은 메틸인, 화합물.

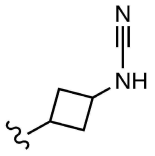
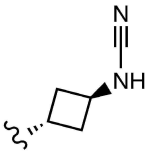
[0503] 구현예 88. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 87 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-N(R^{12})-CN$인, 화합물.

[0504] 구현예 89. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 87 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은 $-(C_1$-C_2 알킬렌$)-N(R^{12})-CN$인, 화합물.

[0505] 구현예 90. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 87 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은 $-(C_3$-C_4 알킬렌$)-N(R^{12})-CN$이되, C_3-C_4 알킬렌은 고리형인, 화합물.

[0506] 구현예 91. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 90 중 어느 하나에 있어서, R^{12}는 수소인, 화합물.

[0507] 구현예 92. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 90 중 어느 하나에 있어서, R^{12}는 메틸인, 화합물.

[0508] 구현예 93. 구현예 1 내지 63 및 66 내지 87 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은  ,  , 및 $-CH_2CH_2N(CH_3)CN$로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0509] 구현예 94. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 87 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은 $-(CH_2)_w-R^{13}$인, 화합물.

[0510] 구현예 95. 구현예 94에 있어서, w는 0 또는 1인, 화합물.

[0511] 구현예 96. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87, 94 및 95 중 어느 하나에 있어서, R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기이되, 질소는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는, 화합물.

[0512] 구현예 97. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87, 94 및 95 중 어느 하나에 있어서, R^{13}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-7원 포화 헤테로고리기이되, 질소는 사이아노로 치환되고 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로로 임의로 추가로 치환되는, 화합물.

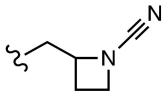
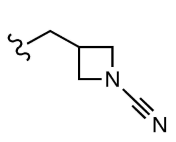
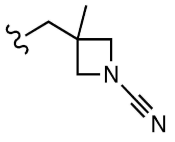
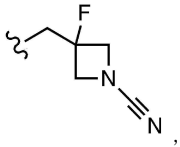
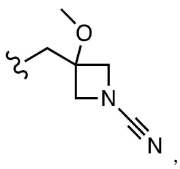
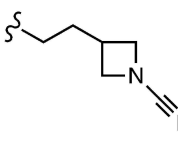
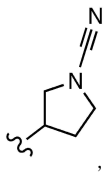
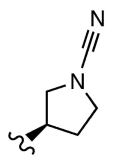
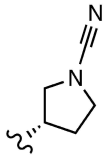
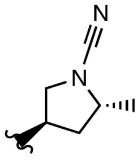
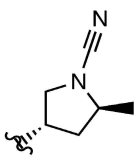
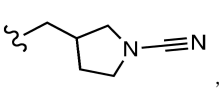
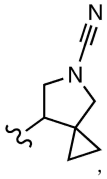
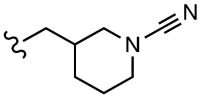
[0513] 구현예 98. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87 및 94 내지 97 중 어느 하나에 있어서, R^{13}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 추가로 치환되지 않는, 화합물.

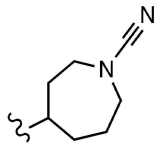
[0514] 구현예 99. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87 및 94 내지 97 중 어느 하나에 있어서, R^{13}의 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 추가로 치환되지 않는, 화합물.

[0515] 구현예 100. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87 및 94 내지 97 중 어느 하나에 있어서, R^{13}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0516] 구현예 101. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87 및 94 내지 97 중 어느 하나에 있어서, R^{13}의 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0517] 구현예 102. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 87 및 94 내지 97 중 어느 하나에 있어서, R^{13}의 헤테로고리기는 메틸, 메톡시, 또는 플루오로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0518] 구현예 103. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 87 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및



로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0519] 구현예 104. 구현예 1 내지 62, 64 및 66 내지 85 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 4-8원 포화 헤테로고리기는

[0520] $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$,

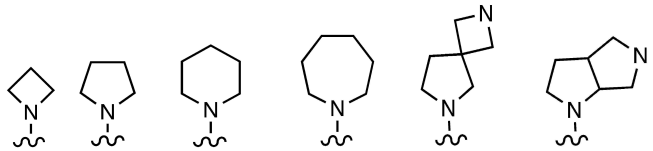
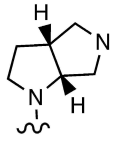
[0521] 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

[0522] 사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 사이아노는 제2 고리 질소에서 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것인, 화합물.

[0523] 구현예 105. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 4-7원 포화 헤테로고리기인, 화합물.

[0524] 구현예 106. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 고리 원자들 중 단일 질소를 포함하는, 화합물.

[0525] 구현예 107. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 고리 원자들 중 두 개의 질소를 포함하는, 화합물.

[0526] 구현예 108. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는  , 및  로 이루어진 군에서 선택되고, 이는

[0527] $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$,

[0528] 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하되, 질소는 사이아노로 치환되는, 4-6원 포화 헤테로고리기, 및

[0529] 사이아노로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, 사이아노가 치환기인 경우, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 사이아노는 제2 고리 질소에서 4-8원 포화 헤테로고리기에 연결되는 것인, 화합물.

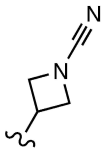
[0530] 구현예 109. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 내지 108 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$으로 치환되는, 화합물.

[0531] 구현예 110. 구현예 109에 있어서, R^{14}는 수소 또는 메틸인, 화합물.

[0532] 구현예 111. 구현예 109에 있어서, $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$기는 $-CH_2NHCN$, $-CH_2N(CH_3)CN$, $-NHCN$, 및 $-N(CH_3)CN$으로

이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0533] 구현예 112. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 내지 108 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는, 하나의 고리를 포함하고 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-6원 포화 헤테로고리기로 치환되되, 질소는 사이아노로 치환되는, 화합물.

[0534] 구현예 113. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85 및 104 내지 108 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는  로 치환되는, 화합물.

[0535] 구현예 114. 구현예 1 내지 62, 64, 66 내지 85, 104, 105, 107 및 108 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 사이아노로 치환되는, 화합물.

[0536] 구현예 115. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^{2}는 R^{2c}인, 화합물.

[0537] 구현예 116. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 115 중 어느 하나에 있어서, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이되,

[0538] R^{15}는 CN, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 중 하나의 경우로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, H이고,

[0539] R^{16}은 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및 $-(CH_2)_y-R^{21}$로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0540] 구현예 117. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 115 중 어느 하나에 있어서, R^{2c}는 $-NR^{15}R^{16}$이되,

[0541] R^{15}는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고,

[0542] R^{16}은 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및 $-(CH_2)_y-R^{21}$로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0543] 구현예 118. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0544] 구현예 119. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0545] 구현예 120. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 H, 메틸, 에틸, $-CH_2$-사이클로프로필, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CHF_2$ 및 $-CH_2CH_2OCH_3$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0546] 구현예 121. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 메틸, 에틸, $-CH_2CHF_2$ 및 $-CH_2CH_2OCH_3$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0547] 구현예 122. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2OCH_3$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0548] 구현예 123. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 메틸 또는 에틸인, 화합물.

[0549] 구현예 124. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, R^{15}는 메틸인, 화합물.

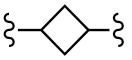
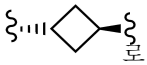
[0550] 구현예 125. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 124 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은 $-(C_1$-C_4 알킬렌$)-$

$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$인, 화합물.

[0551] 구현예 126. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 125 중 어느 하나에 있어서, R^{16}의 C_1-C_4 알킬렌은 직쇄인, 화합물.

[0552] 구현예 127. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 125 중 어느 하나에 있어서, R^{16}의 C_1-C_4 알킬렌은 분지쇄인, 화합물.

[0553] 구현예 128. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 125 중 어느 하나에 있어서, R^{16}의 C_1-C_4 알킬렌은 고리형인, 화합물.

[0554] 구현예 129. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 125 중 어느 하나에 있어서, R^{16}의 C_1-C_4 알킬렌은 $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0555] 구현예 130. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 125 중 어느 하나에 있어서, R^{16}의 C_1-C_4 알킬렌은 $-CH_2CH_2-$인, 화합물.

[0556] 구현예 131. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 130 중 어느 하나에 있어서, R^{17}은 수소 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0557] 구현예 132. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 131 중 어느 하나에 있어서, R^{17}은 수소인, 화합물.

[0558] 구현예 133. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 124 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은 $-(CH_2)_y-R^{21}$인, 화합물.

[0559] 구현예 134. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 중 어느 하나에 있어서, y는 0 또는 1인, 화합물.

[0560] 구현예 135. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 중 어느 하나에 있어서, y는 0인, 화합물.

[0561] 구현예 136. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 중 어느 하나에 있어서, y는 1인, 화합물.

[0562] 구현예 137. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 4-7원 포화 헤테로고리기는 하나의 고리를 포함하는, 화합물.

[0563] 구현예 138. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 4-7원 포화 헤테로고리기는 4-6개의 고리 원자를 포함하는, 화합물.

[0564] 구현예 139. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}은

[0565] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 단환식 헤테로고리기,

[0566] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군

에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 단환식 헤테로고리기, 및

[0567] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 단환식 헤테로고리기에서 선택되는, 화합물.

[0568] 구현예 140. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}은

[0569] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 단환식 헤테로고리기,

[0570] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 단환식 헤테로고리기, 및

[0571] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서, 하나의 질소 및 임의로 질소, 산소, 및 황에서 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 7원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 질소 고리 원자(들) 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 단환식 헤테로고리기에서 선택되는, 화합물.

[0572] 구현예 141. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}은

[0573] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기,

[0574] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 단환식 포화 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 단환식 포화 헤테로고리기,

[0575] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 7원 포화 이환식 스파이로환식 헤테로고리기로서, 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 이환식 스파이로환식 헤테로고리기

에서 선택되는, 화합물.

[0576] 구현예 142. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}은

[0577] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 4-5원 포화 단환식 헤테로고리기,

[0578] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자(들)로서 하나 또는 두 개의 질소를 포함하는 6원 포화 단환식 헤테로고리기로서, 헤테로고리기의 질소 중 하나는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 6원 포화 단환식 헤테로고리기,

[0579] 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 7원 포화 이환식 스파이로환식 헤테로고리기로서, 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고, 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되되, 임의의 하이드록시, CN, 사이아노알킬 및 할로 치환기는 헤테로원자에 부착되지 않는, 7원 포화 이환식 스파이로환식 헤테로고리기에서 선택되는, 화합물.

[0580] 구현예 143. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0581] 구현예 144. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0582] 구현예 145. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

[0583] 구현예 146. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0584] 구현예 147. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0585] 구현예 148. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

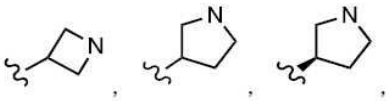
[0586] 구현예 149. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의

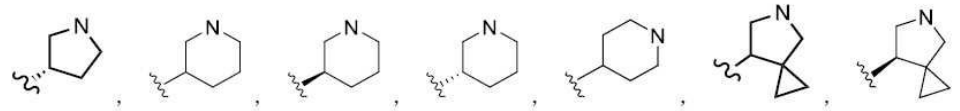
헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0587] 구현예 150. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, Me, $-CH_2CN$, 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

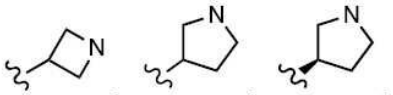
[0588] 구현예 151. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 두 개의 할로 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

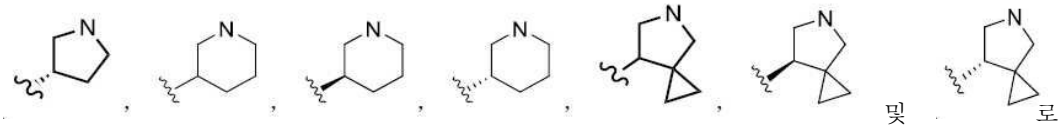
[0589] 구현예 152. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 144 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 Me 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

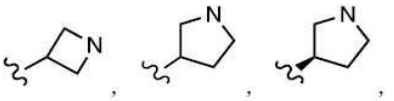
[0590] 구현예 153. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 

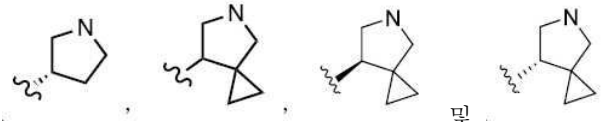
[0591]  및

[0592]  로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되거나, 두 개의 할로로 치환되는, 화합물.

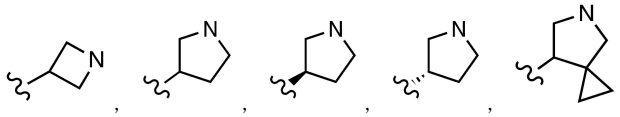
[0593] 구현예 154. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 

[0594]  로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0595] 구현예 155. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 

[0596]  로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소

는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0597] 구현예 156. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는  로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0598] 구현예 157. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

[0599] 구현예 158. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 할로로 추가로 치환되는, 화합물.

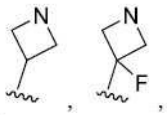
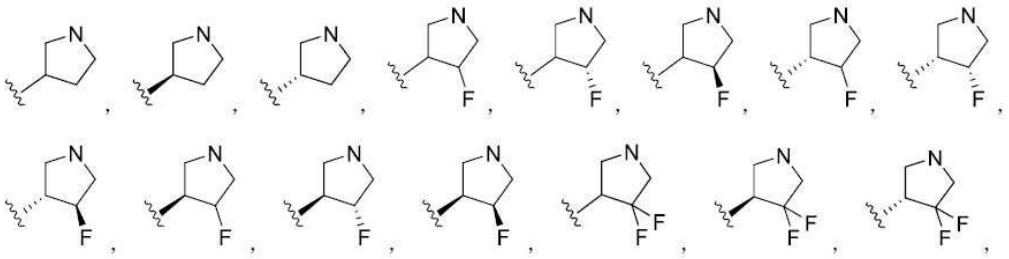
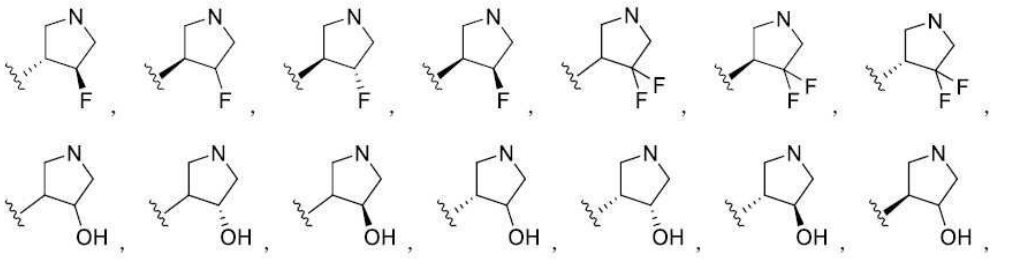
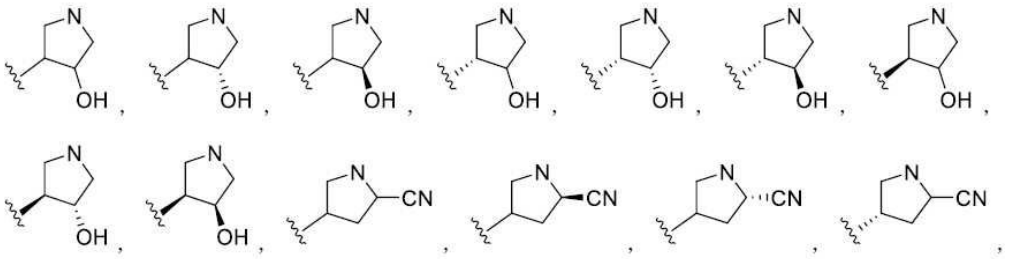
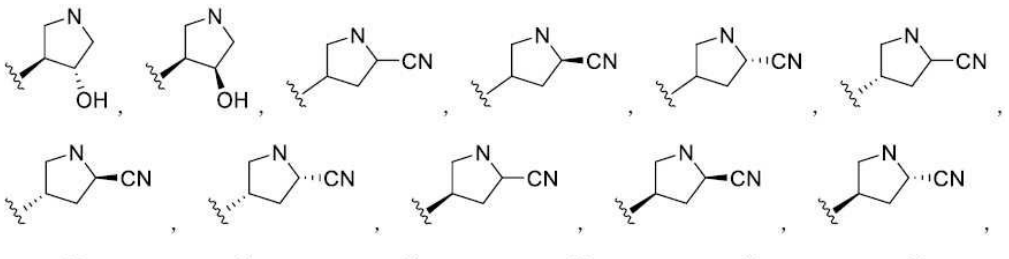
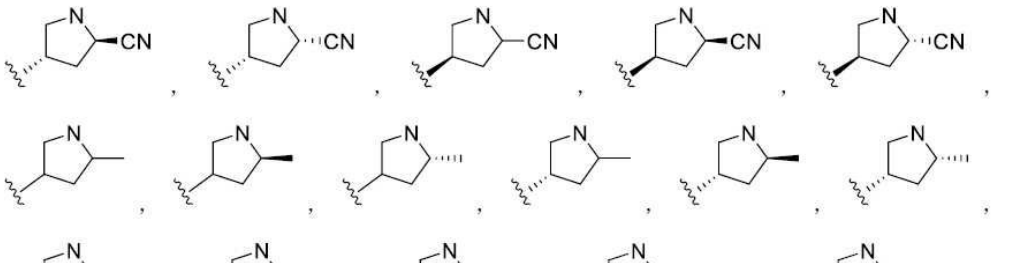
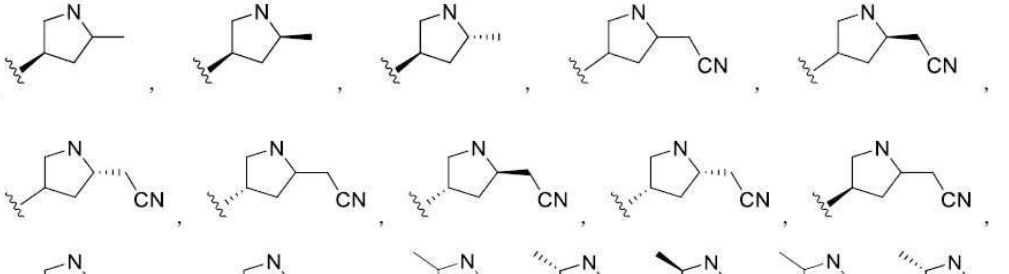
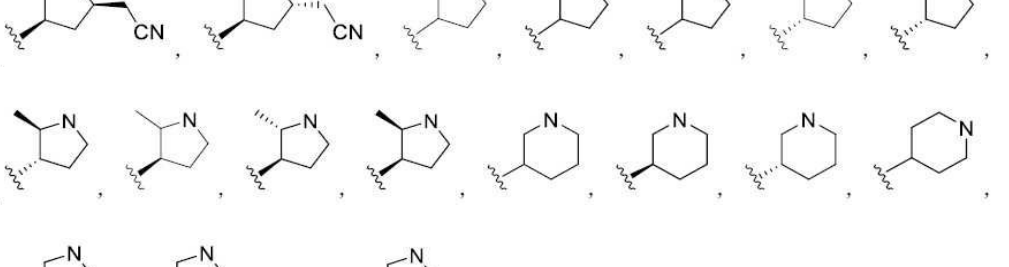
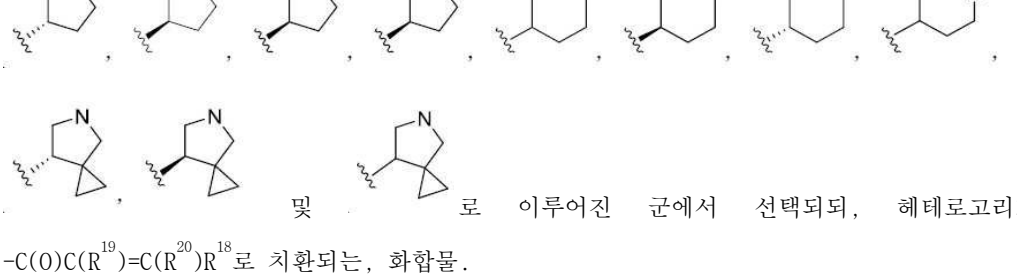
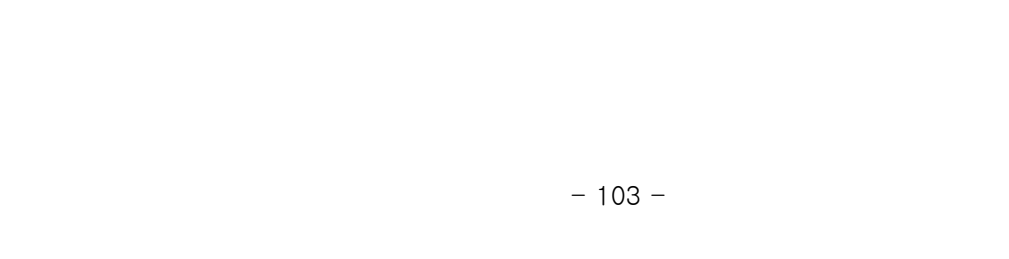
[0600] 구현예 159. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0601] 구현예 160. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬 또는 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0602] 구현예 161. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, Me, $-CH_2CN$ 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0603] 구현예 162. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 Me 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되거나, 두 개의 플루오로로 추가로 치환되는, 화합물.

[0604] 구현예 163. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 Me 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0605] 구현예 164. 구현예 153에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  , , , 

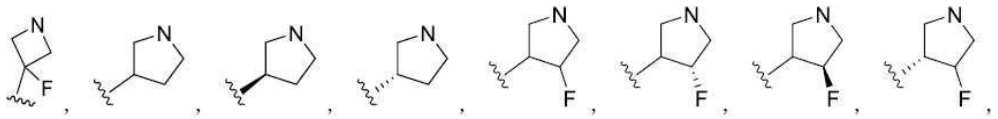
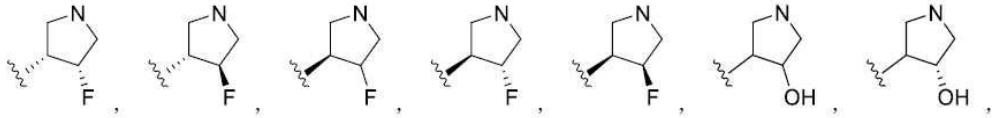
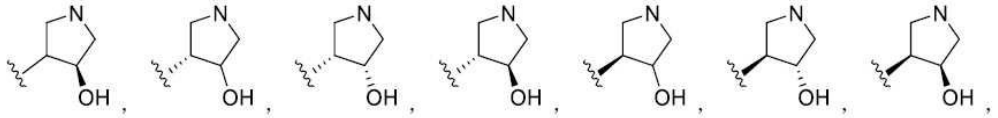
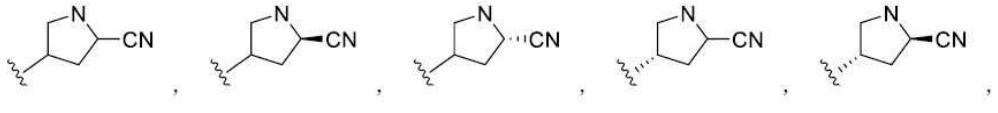
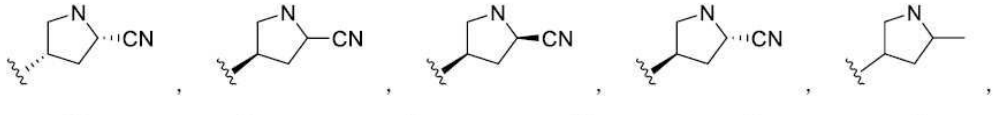
[0606] , , , , ,

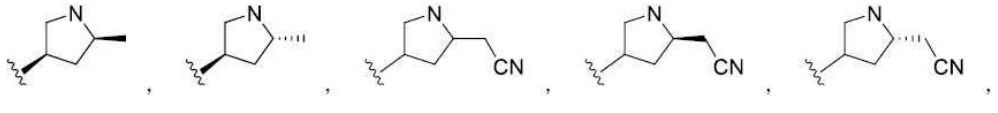
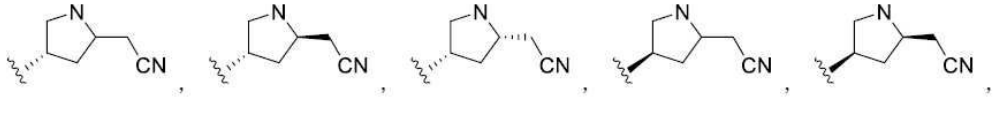
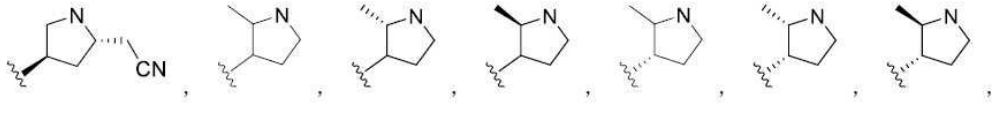
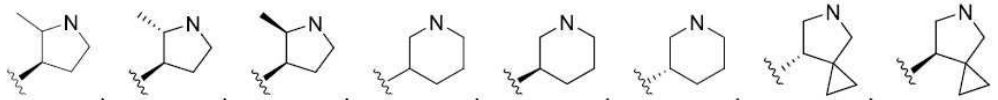
[0607] , , , ,

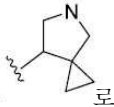
[0608] , , ,

[0609] , , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되는, 화합물.

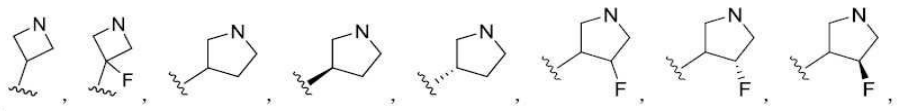
[0610] 구현예 165. 구현예 153 또는 154에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는  ,

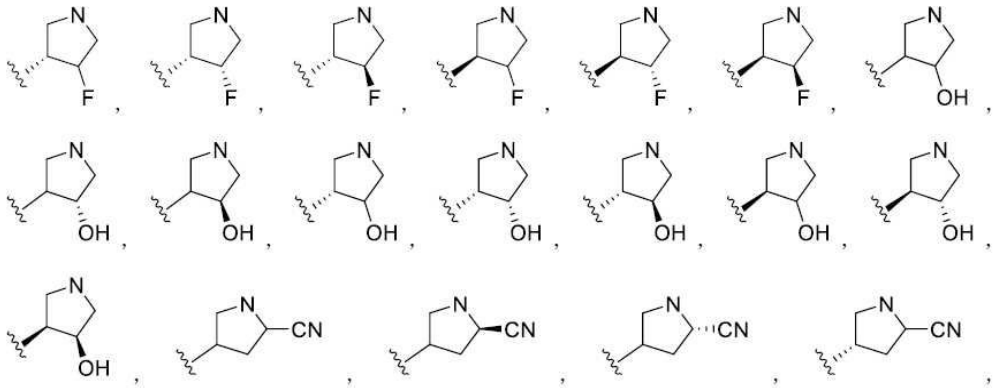
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

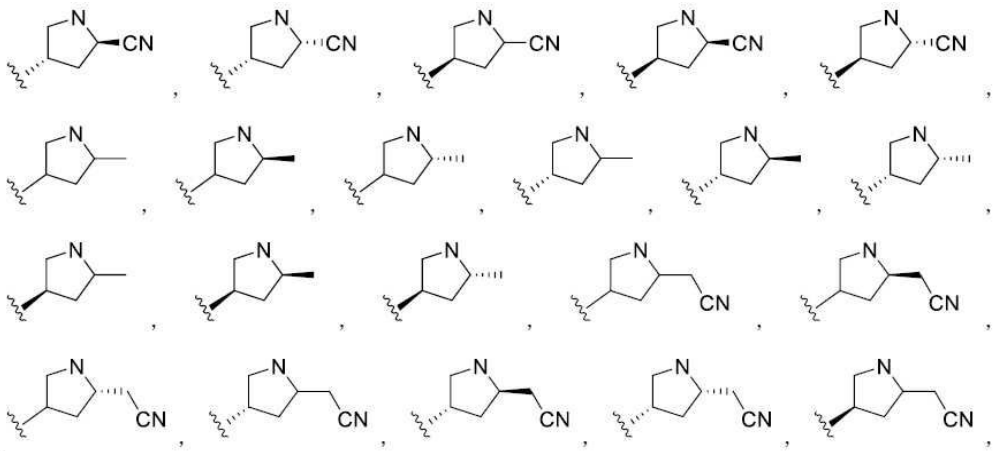

[0611] ,
 ,
 ,
 ,


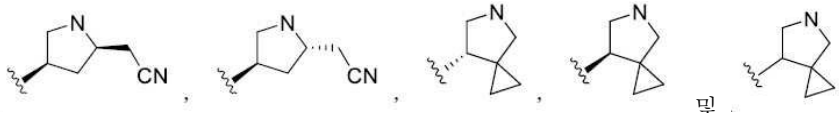
[0612] ,  로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되는, 화합물.

[0613] 구현예 166. 구현예 153 내지 155 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는

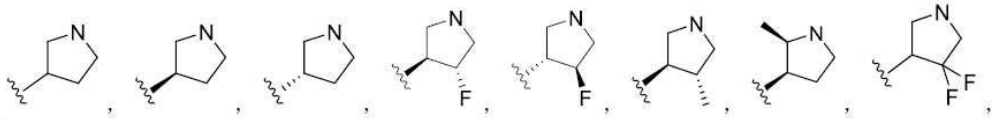
 ,

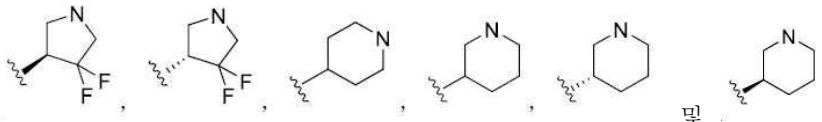
[0614] 

[0615] 

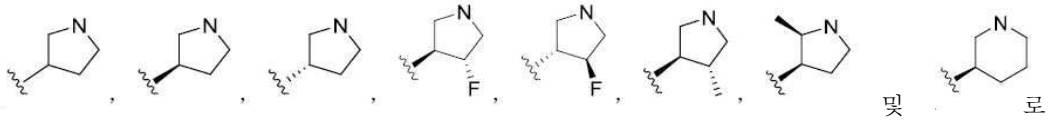
[0616]  및 로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

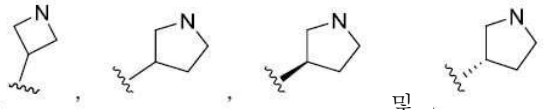
[0617] 구현예 167. 구현예 153에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는  ,

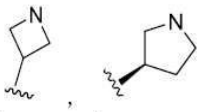
[0618] 

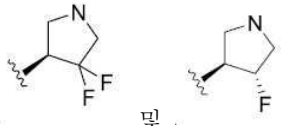
[0619]  및 에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

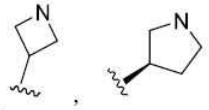
[0620] 구현예 168. 구현예 153 또는 154에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는  ,

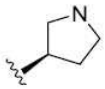
[0621] 
로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

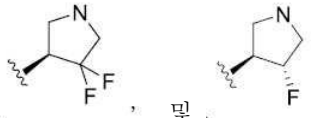
[0622] 구현예 169. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 
로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

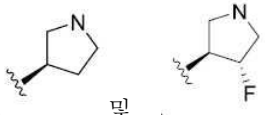
[0623] 구현예 170. 구현예 153에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 

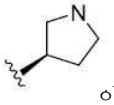
[0624] 
로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

[0625] 구현예 171. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 
로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

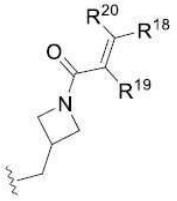
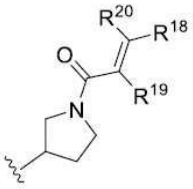
[0626] 구현예 172. 구현예 153에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 

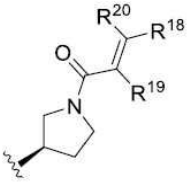
[0627] 
로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

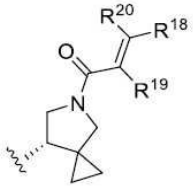
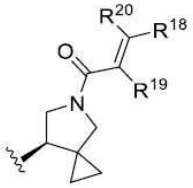
[0628] 구현예 173. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 
로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

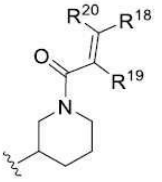
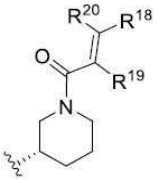
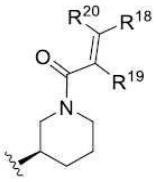
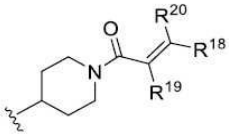
[0629] 구현예 174. 구현예 153 내지 156 중 어느 하나에 있어서, R^{21}의 헤테로고리기는 
이되, 헤테로고리기의 고리 질소는 -C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}로 치환되는, 화합물.

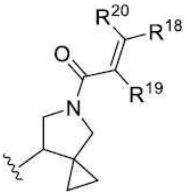
[0630] 구현예 175. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

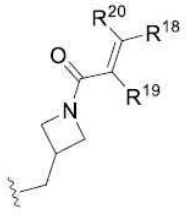
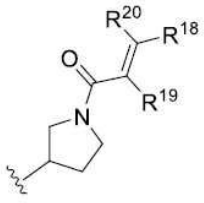
[0631] 

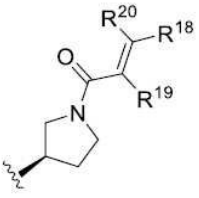
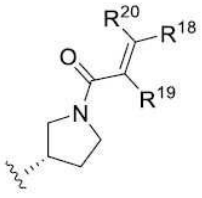
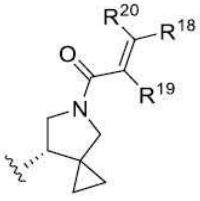
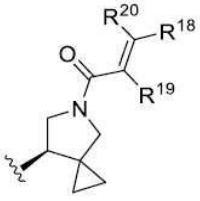



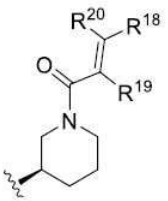
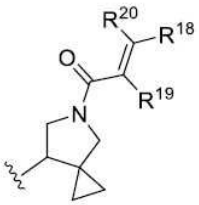
[0632] 



및

[0633] 
로 이루어진 군에서 선택되되, 아제티딘기, 피롤리딘기, 피페리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로, 또는 두 개의 할로로 치환되는, 화합물.

[0634] 구현예 176. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

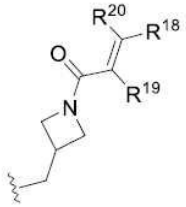
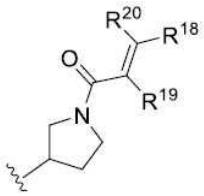



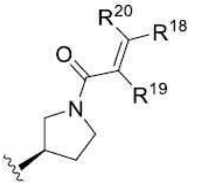
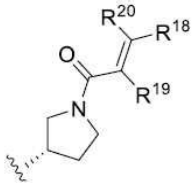
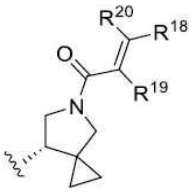
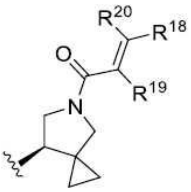
[0635] 




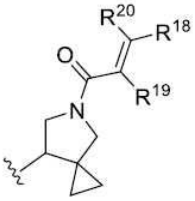
[0636] 
및

로 이루어진 군에서 선택되되, 아제티딘기, 피롤리딘기, 피페리딘기 및

5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0637] 구현예 177. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 124 및 133 내지 136 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

[0638] 



및



[0639] 로 이루어진 군에서 선택되되, 아제티딘기, 피롤리딘기, 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0640] 구현예 178. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘기, 피롤리딘기, 피페리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

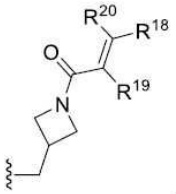
[0641] 구현예 179. 구현예 177에 있어서, 아제티딘기, 피롤리딘기, 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

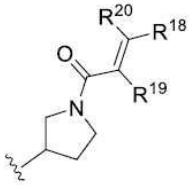
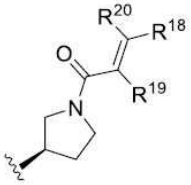
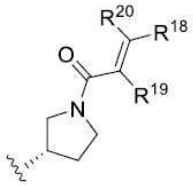
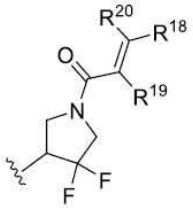
[0642] 구현예 180. 구현예 175에 있어서, 아제티딘기, 피롤리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로, 또는 두 개의 할로로 추가로 치환되는, 화합물.

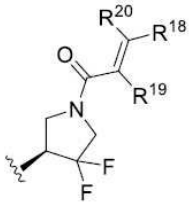
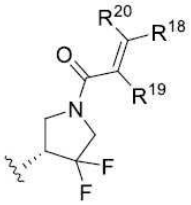
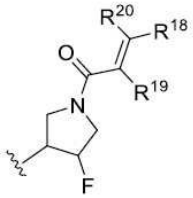
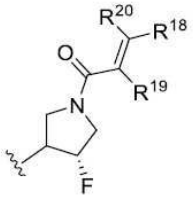
[0643] 구현예 181. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘기, 피롤리딘기, 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

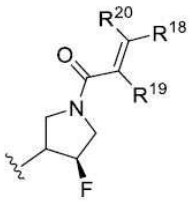
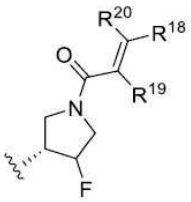
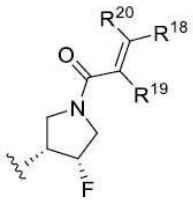
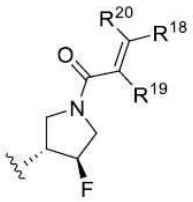
[0644] 구현예 182. 구현예 175에 있어서, 아제티딘기, 피롤리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 하이드록시, CN, Me, $-CH_2CN$ 및 F에서 선택된 1개의 치환기로, 또는 두 개의 플루오로로 추가로 치환되는, 화합물.

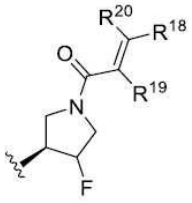
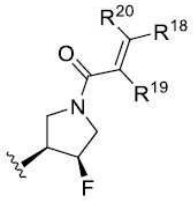
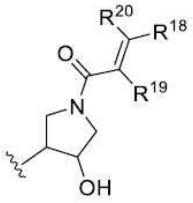
[0645] 구현예 183. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘기, 피롤리딘기 및 5-아자스파이로[2.4]헵테인기는 하이드록시, CN, Me, $-CH_2CN$ 및 F로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

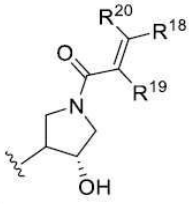
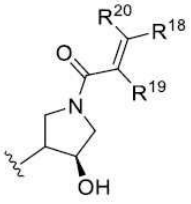
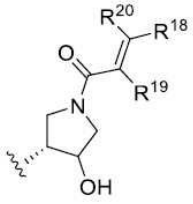
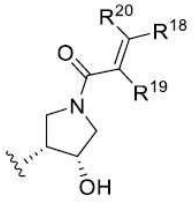
[0646] 구현예 184. 구현예 175에 있어서, R^{16}은  ,  ,

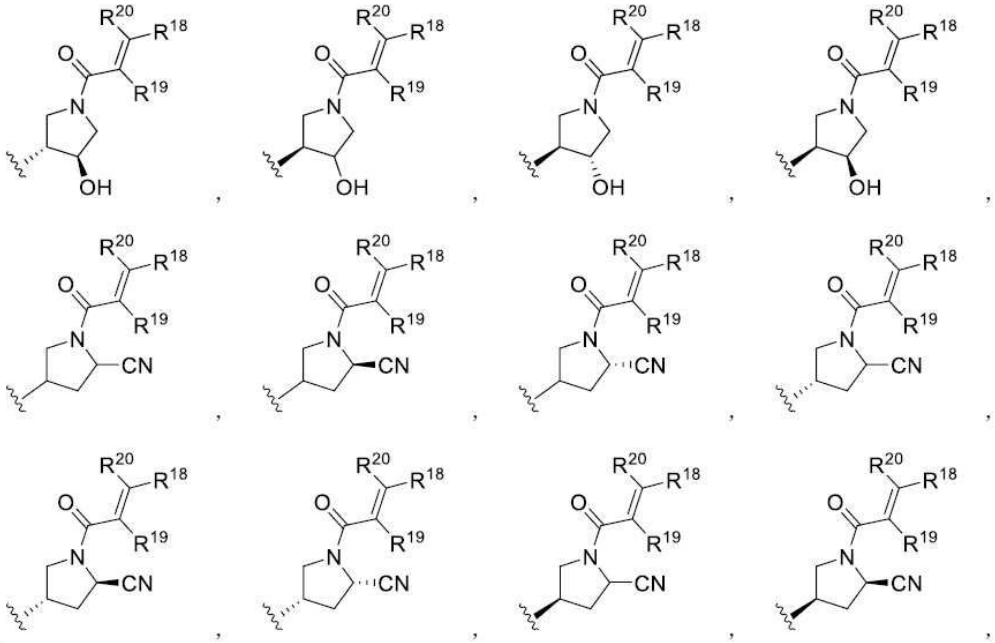
[0647]  ,  ,  ,  ,

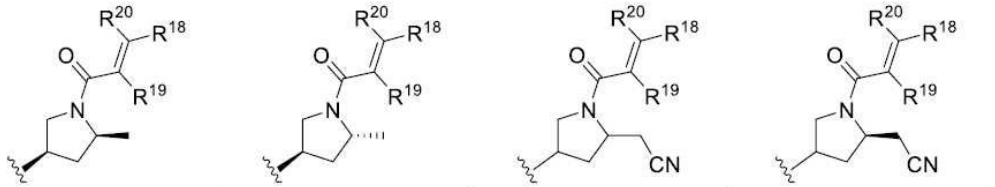
 ,  ,  ,  ,

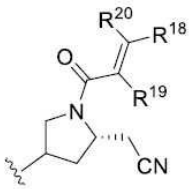
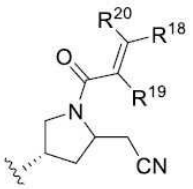
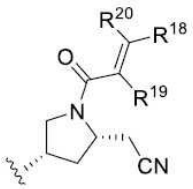
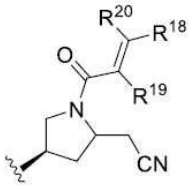
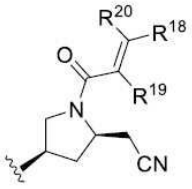
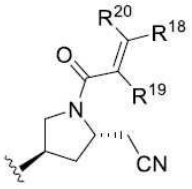
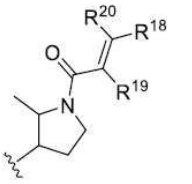
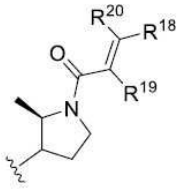
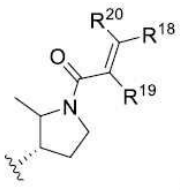
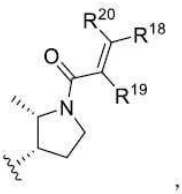
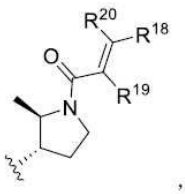
 ,  ,  ,  ,

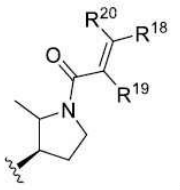
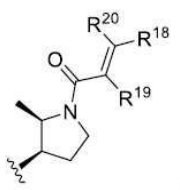
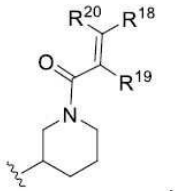
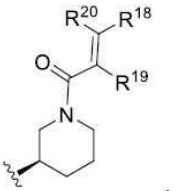
 ,  ,  ,  ,

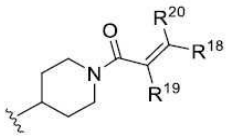
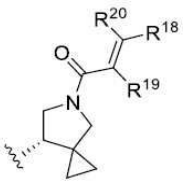
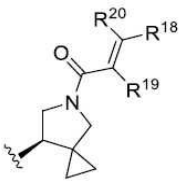
[0648]  ,  ,  ,  ,

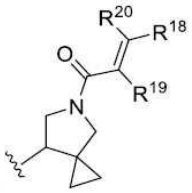
[0649] 

[0650] 

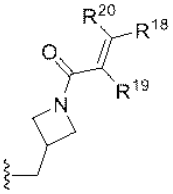
[0651]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

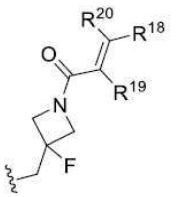
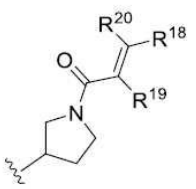
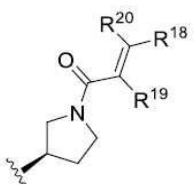
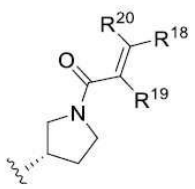
[0652]  ,  ,  ,  , 

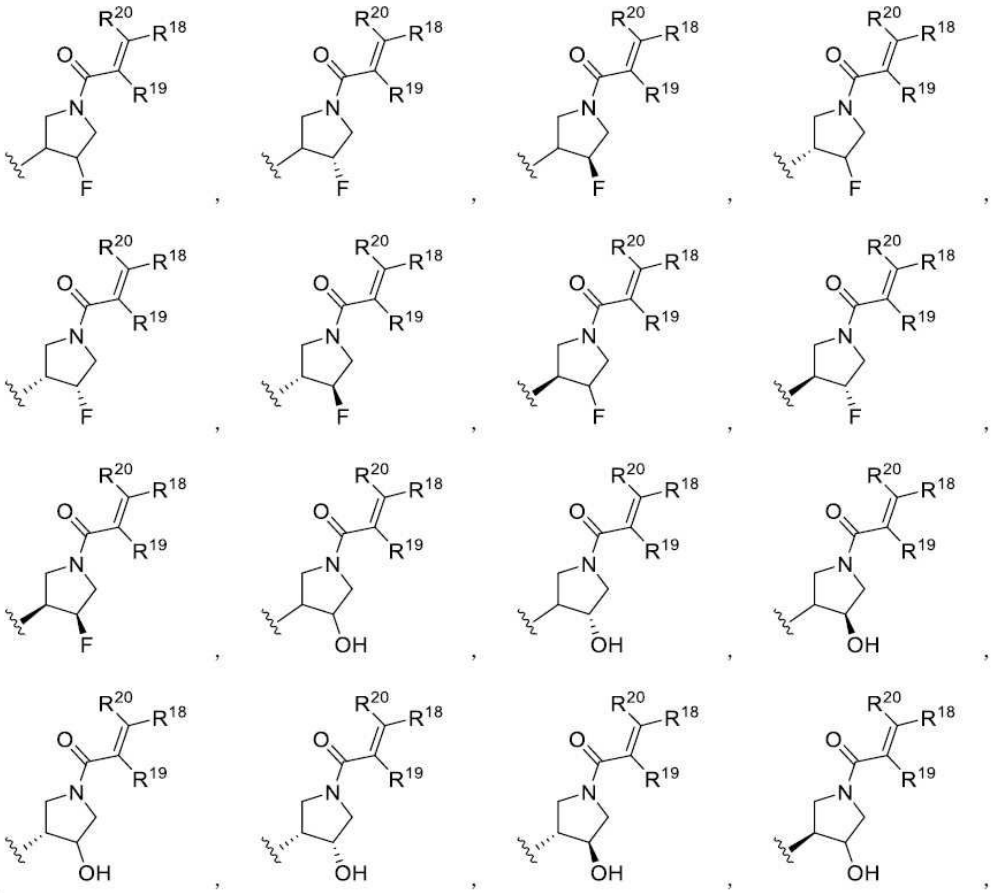
[0653]  ,  ,  ,  및

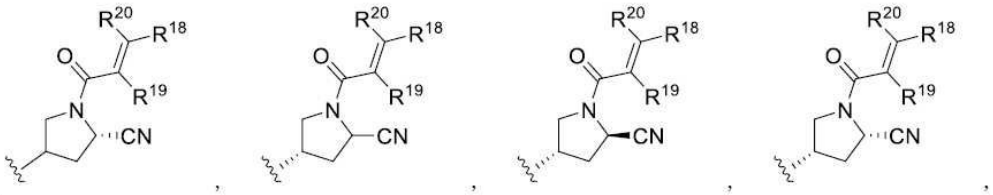


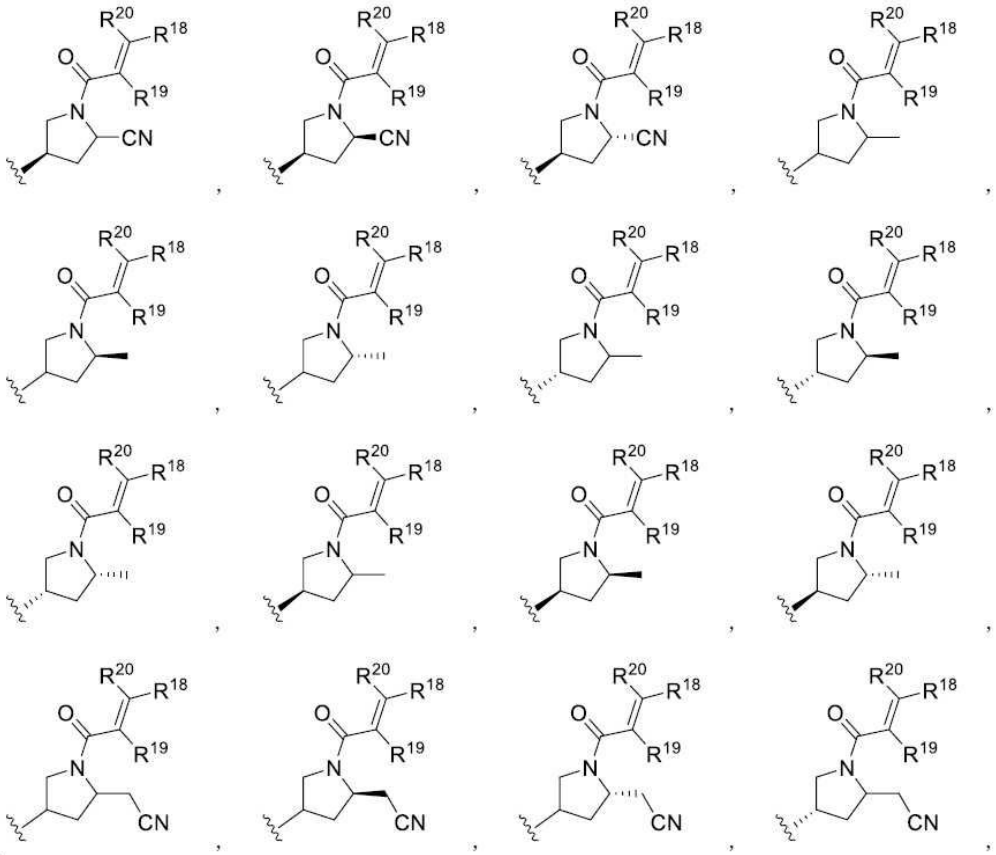
[0654] 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

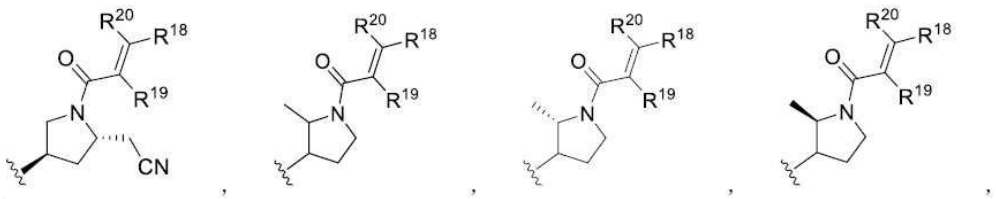
[0655] 구현예 185. 구현예 175 또는 176에 있어서, R^{16}은  .

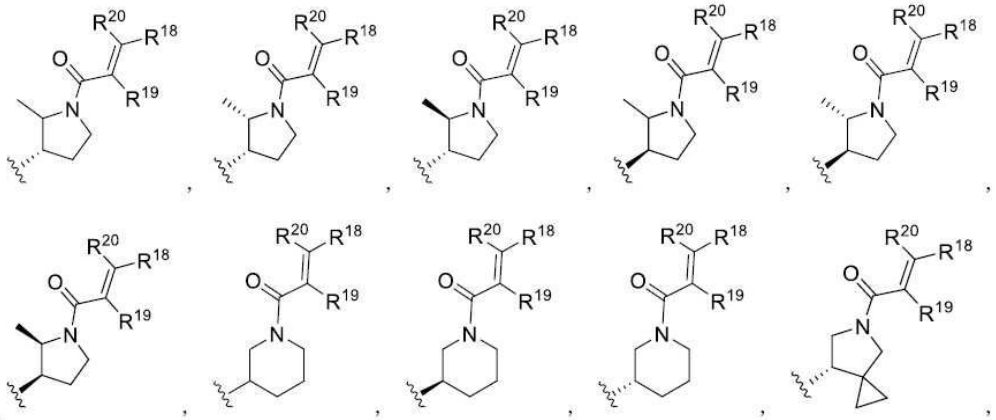
[0656]  ,  ,  , 

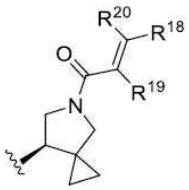
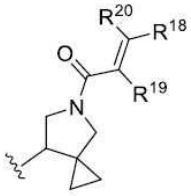
[0657] 

[0658] 

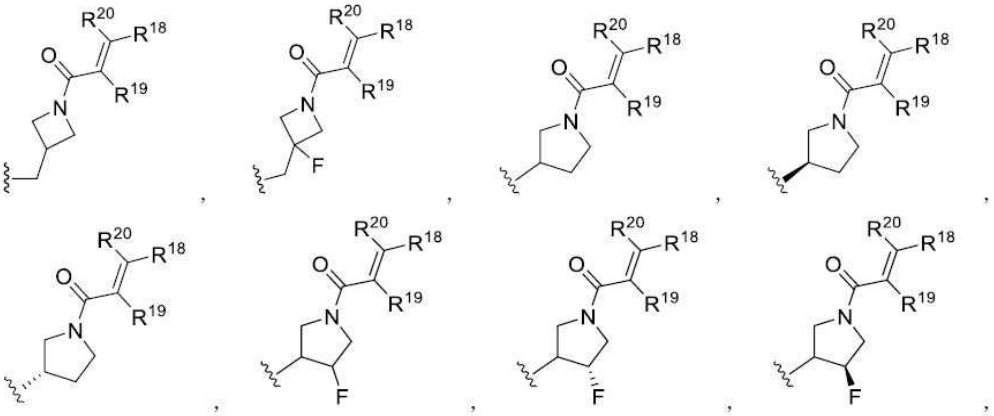
[0659] 

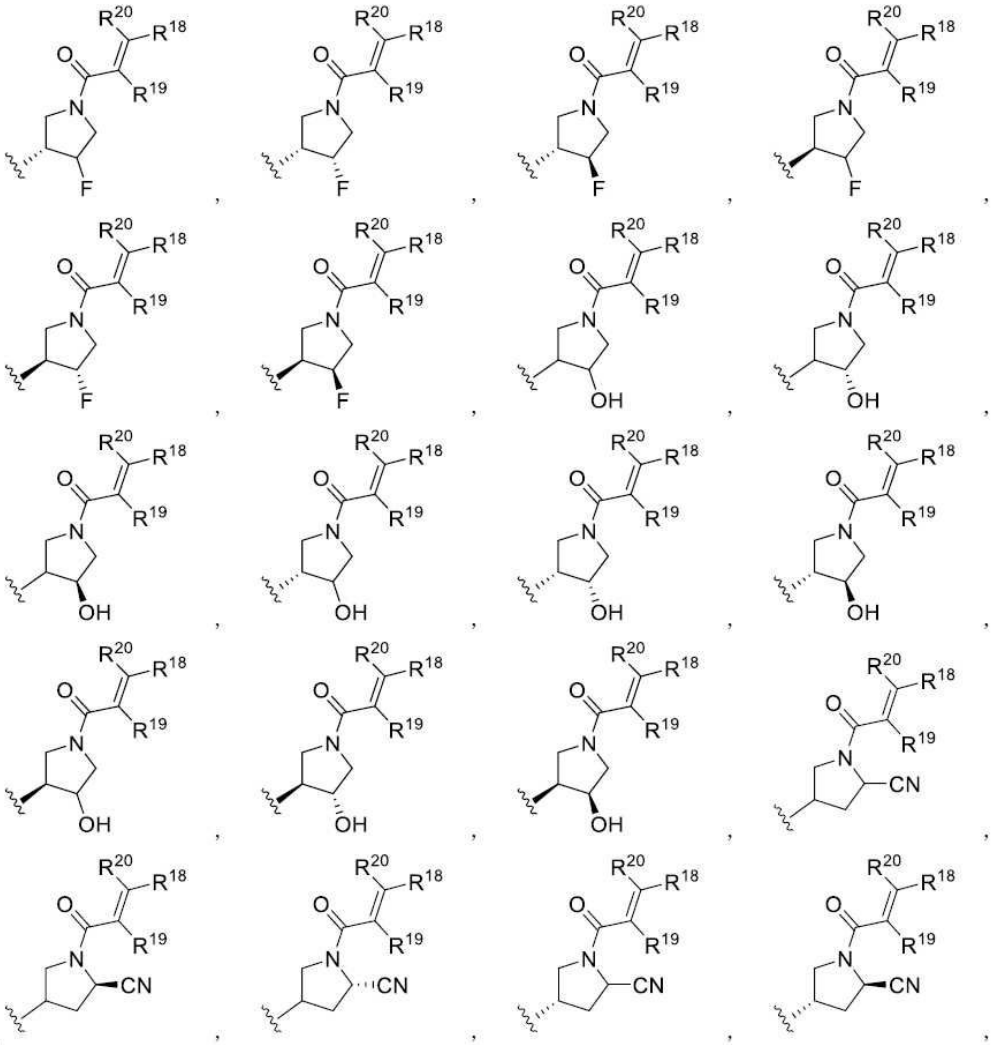
[0660] 

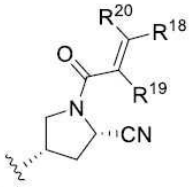
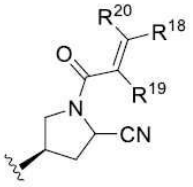
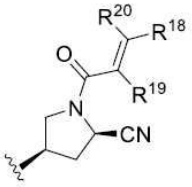
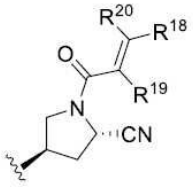
[0661] 

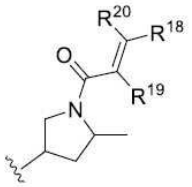
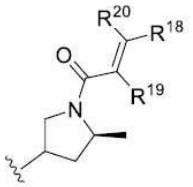
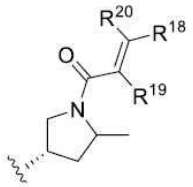
[0662]  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

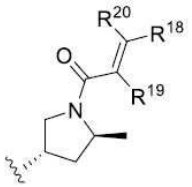
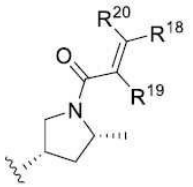
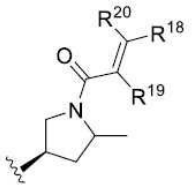
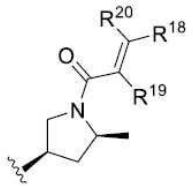
[0663] 구현예 186. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

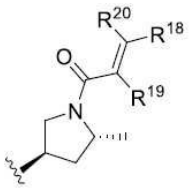
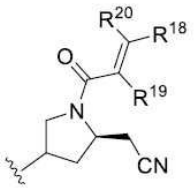
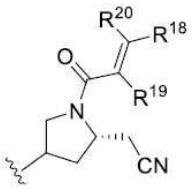
[0664] 

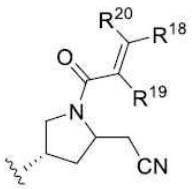
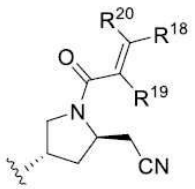
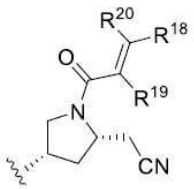
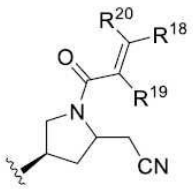
[0665] 

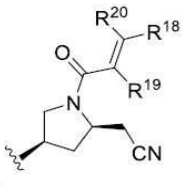
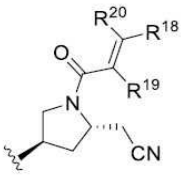
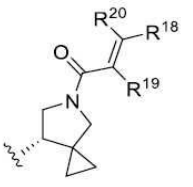
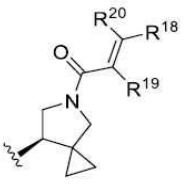
[0666]  ,  ,  ,  ,

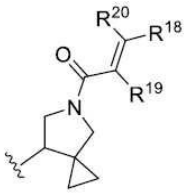
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

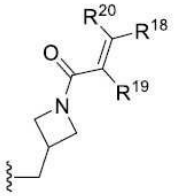
 ,  ,  ,  ,

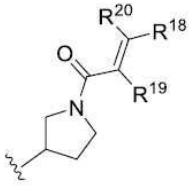
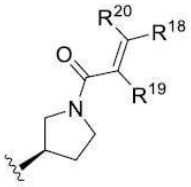
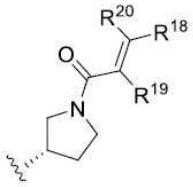
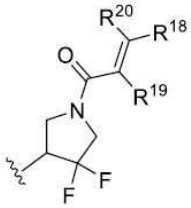
[0667]  ,  ,  ,  ,

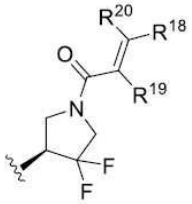
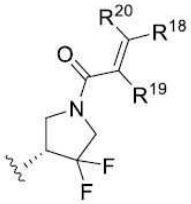
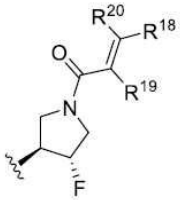
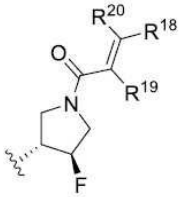
[0668]  ,  ,  ,  및

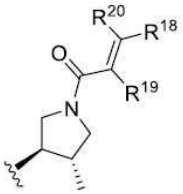
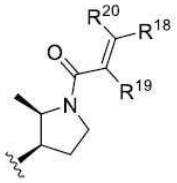
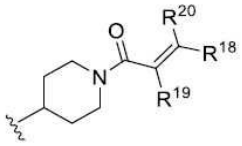
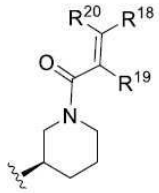


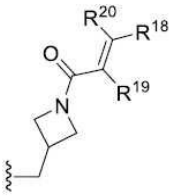
[0669] 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

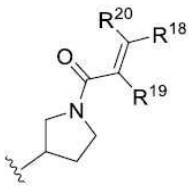
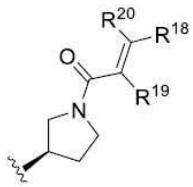
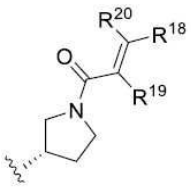
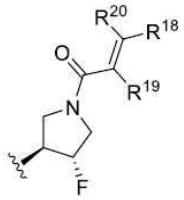
[0670] 구현예 187. 구현예 175에 있어서, R^{16}은  ,

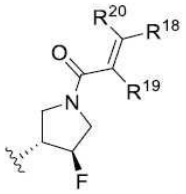
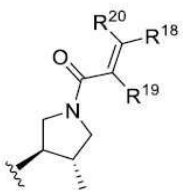
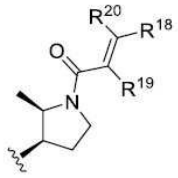
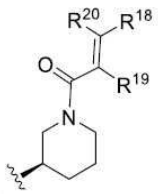
 ,  ,  ,  ,

[0671]  ,  ,  ,  ,

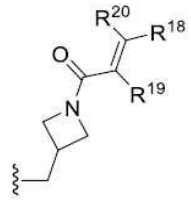
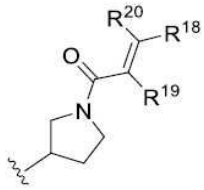
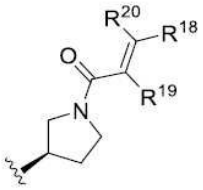
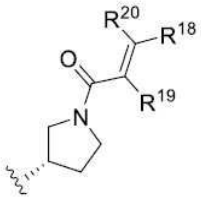
[0672]  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

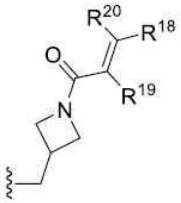
[0673] 구현예 188. 구현예 175 또는 176에 있어서, R^{16}은  ,

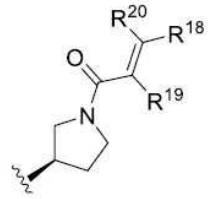
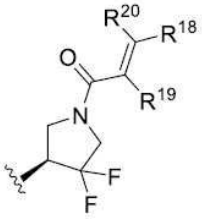
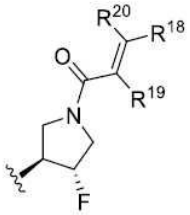
[0674]  ,  ,  ,  ,

[0675]  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

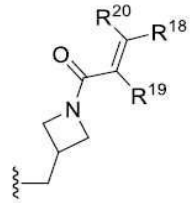
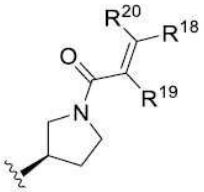
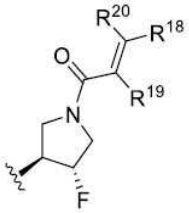
[0676] 구현예 189. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

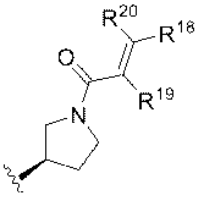
[0677]  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

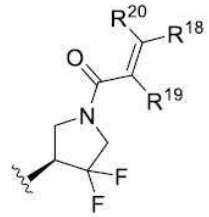
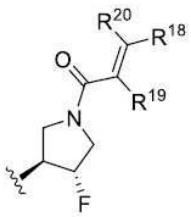
[0678] 구현예 190. 구현예 175에 있어서, R^{16}은  ,

[0679]  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

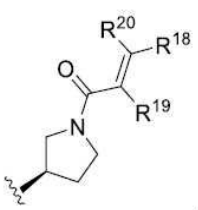
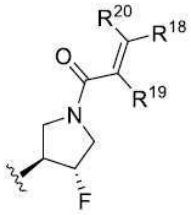
[0680] 구현예 191. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

[0681]  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

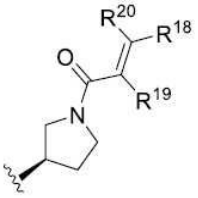
[0682] 구현예 192. 구현예 175에 있어서, R^{16}은  .

[0683]  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0684] 구현예 193. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

[0685]  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0686] 구현예 194. 구현예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은

[0687]  인, 화합물.

[0688] 구현예 195. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 115 중 어느 하나에 있어서, R^{15} 및 R^{16}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 제2 질소를 임의로 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기를 형성하되, 헤테로고리기는

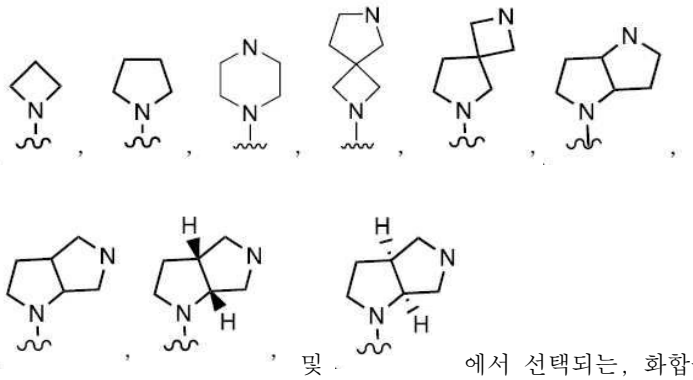
[0689] $-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$, 및

[0690] $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 치환되되, $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$이 치환기인 경우, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 제2 질소 고리 원자를 포함하고 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$은 제2 고리 질소에서 헤테로고리기에 연결되는, 화합물.

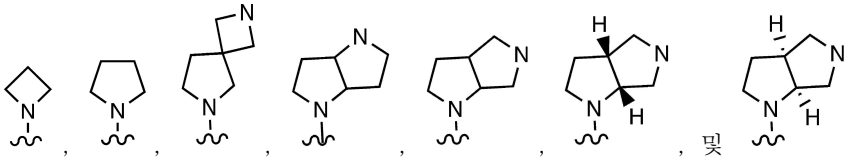
[0691] 구현예 196. 구현예 195에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 하나의 고리를 포함하는, 화합물.

[0692] 구현예 197. 구현예 195에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 두 개의 고리를 포함하는, 화합물.

[0693] 구현예 198. 구현예 195에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는

[0694]  에서 선택되는, 화합물.

[0695] 구현예 199. 구현예 195에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는

 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합

물.

[0696] 구현예 200. 구현예 195 내지 199 중 어느 하나에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 $-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되는, 화합물.

[0697] 구현예 201. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 115 및 118 내지 200 중 어느 하나에 있어서, q는 0인, 화합물.

[0698] 구현예 202. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 115 및 118 내지 201 중 어느 하나에 있어서, R^{17}은 수소 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0699] 구현예 203. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 115 및 118 내지 201 중 어느 하나에 있어서, R^{17}은 수소 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0700] 구현예 204. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 115 및 118 내지 201 중 어느 하나에 있어서, R^{17}은 수소인, 화합물.

[0701] 구현예 205. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 115 및 118 내지 198 중 어느 하나에 있어서, R^{15} 및 R^{16}이 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$로 치환되는, 화합물.

[0702] 구현예 206. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 205 중 어느 하나에 있어서, R^{19}는 수소인, 화합물.

[0703] 구현예 207. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 206 중 어느 하나에 있어서, R^{20}은 수소 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0704] 구현예 208. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 206 중 어느 하나에 있어서, R^{20}은 수소인, 화합물.

[0705] 구현예 209. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 206 중 어느 하나에 있어서, R^{18} 및 R^{20}이 부착되는 탄소와 함께, N, O 및 S에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 4-5원 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성하되, 탄소고리 또는 헤테로고리는 메틸, 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 카보닐 중 하나의 경우로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

[0706] 구현예 210. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 206 중 어느 하나에 있어서, R^{18} 및 R^{20}이 부착되는 탄소와 함께 사이클로뷰틸 또는 아제티딘 고리를 형성하되, 사이클로뷰틸 및 아제티딘은 하나의 경우의 메틸로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

[0707] 구현예 211. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)O-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_u-R^{34}$, $-(C_1$-C_2 알킬$)-(C_1$-C_2 알콕시), $-S(O)_2-C_1$-C_4 알킬, 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0708] 구현예 212. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 중 어느 하나에 있어서, R^{22} 및 R^{23}은 메틸, 에틸 및 메톡시에틸에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

[0709] 구현예 213. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 중 어느 하나에 있어서, R^{22} 및 R^{23}은 메틸 및 에틸에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

[0710] 구현예 214. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 -COOH, $-C(O)O-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)-C_1$-C_4 알킬, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$, $-(C_1$-C_2 알킬$)-(C_1$-C_2 알콕시), $-S(O)_2-C_1$-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기로 이루어진 군에서 선택되고, N^{22} 및 N^{23}은 메틸 및 에틸에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

[0711] 구현예 215. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 H, $-(CH_2)_u-R^{34}$ 및 R^{35}로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0712] 구현예 216. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 214 중 어느 하나에 있어서, u는 0 또는 1인, 화합물.

[0713] 구현예 217. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 214 중 어느 하나에 있어서, u는 0인, 화합물.

[0714] 구현예 218. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 214 중 어느 하나에 있어서, u는 1인, 화합물.

[0715] 구현예 219. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 214 중 어느 하나에 있어서, u는 2인, 화합물.

[0716] 구현예 220. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 214 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 H, $-R^{34}$, $-CH_2-R^{34}$ 및 $-R^{35}$에서 선택되는, 화합물.

[0717] 구현예 221. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 214 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 $-R^{34}$, $-CH_2-R^{34}$ 및 $-R^{35}$에서 선택되는, 화합물.

[0718] 구현예 222. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 221 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-7원 단환식 헤테로고리이되, 단환식 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, CH_2-(C_3-C_6 헤테로사이클릴) 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0719] 구현예 223. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 221 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-7원 단환식 헤테로고리이되, 단환식 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0720] 구현예 224. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}의 단환식 헤테로사이클은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 메톡시에틸, 하이드록시에틸, 또는 $-CH_2-$옥세탄일 중 0 또는 1개의 경우로 치환되는, 화합물.

[0721] 구현예 225. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}의 단환식 헤테로고리는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환되는, 화합물.

[0722] 구현예 226. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 메톡시에틸, 하이드록시에틸, 또는 $-CH_2-$옥세탄일 중 0 또는 1개의 경우로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

[0723] 구현예 227. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 메톡시에틸, 하이드록시에틸, 또는 $-CH_2-$옥세탄일 중 0 또는 1개의 경우로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

[0724] 구현예 228. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

[0725] 구현예 229. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 메톡시에틸, 하이드록시에틸, 또는 $-CH_2-$옥세탄일 중 0 또는 1개의 경우로 치환된 아제티딘일인, 화합물.

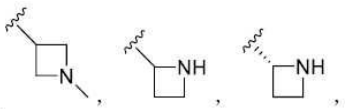
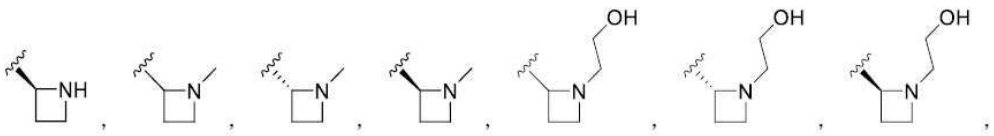
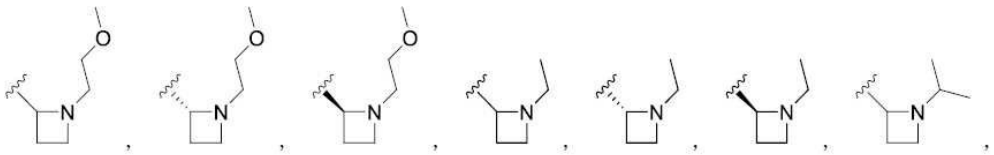
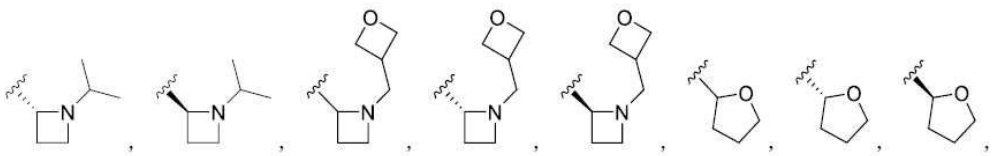
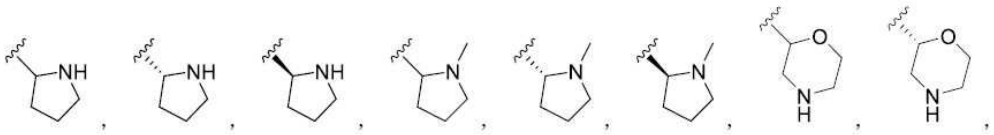
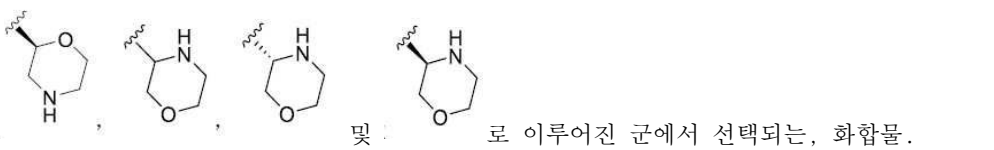
[0726] 구현예 230. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 아제티딘일인, 화합물.

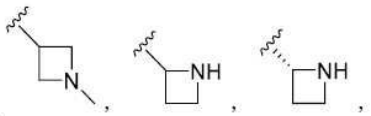
[0727] 구현예 231. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 피롤리딘일인, 화합물.

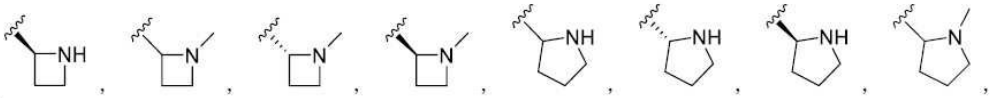
[0728] 구현예 232. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된 모폴린일인, 화합물.

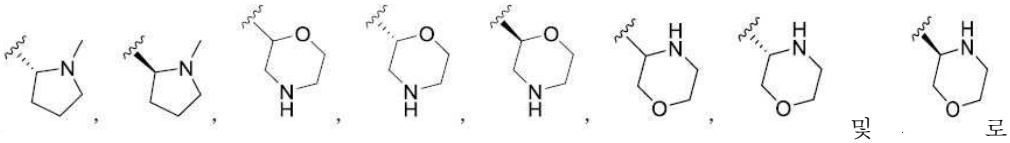
[0729] 구현예 233. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 223 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 모폴린일인, 화합물.

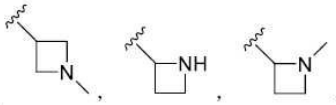
[0730] 구현예 234. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 233 중 어느 하나에 있어서, R^{34}에 대한 부착 지점은 탄소 원자인, 화합물.

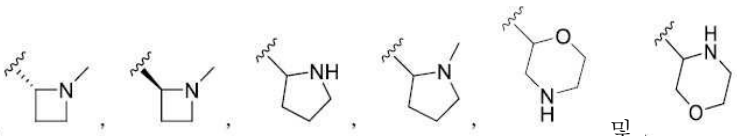
[0731] 구현예 235. 구현예 234에 있어서, R^{34}는  ,  ,  ,  ,  ,  , , 및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

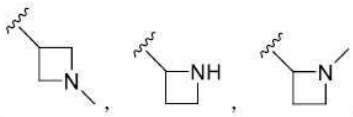
[0734] 구현예 236. 구현예 234에 있어서, R^{34}는  ,

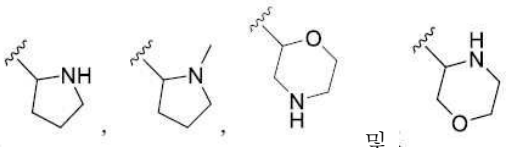
[0735]  ,

[0736]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0737] 구현예 237. 구현예 234에 있어서, R^{34}는  ,

[0738]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0739] 구현예 238. 구현예 234에 있어서, R^{34}는  ,

[0740]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0741] 구현예 239. 구현예 234에 있어서, R^{34}는  또는  인, 화합물.

[0742] 구현예 240. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 221 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-10원 헤테로고리이되, 4-10원 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0743] 구현예 241. 구현예 240에 있어서, R^{34}는 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-10원 헤테로고리이되, 이는 4-8원 단환식 헤테로고리, 6-10원 접합 이환식 헤테로고리, 6-10원 가교 헤테로고리 및 6-10원 스파이로 헤테로고리로 이루어진 군에서 선택되고, 이들 각각은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0744] 구현예 242. 구현예 240에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시,

C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 4-8원 단환식 헤테로고리인, 화합물.

[0745] 구현예 243. 구현예 240에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 접합 이환식 헤테로고리인, 화합물.

[0746] 구현예 244. 구현예 240에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 가교 헤테로고리인, 화합물.

[0747] 구현예 245. 구현예 240에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 스파이로 헤테로고리인, 화합물.

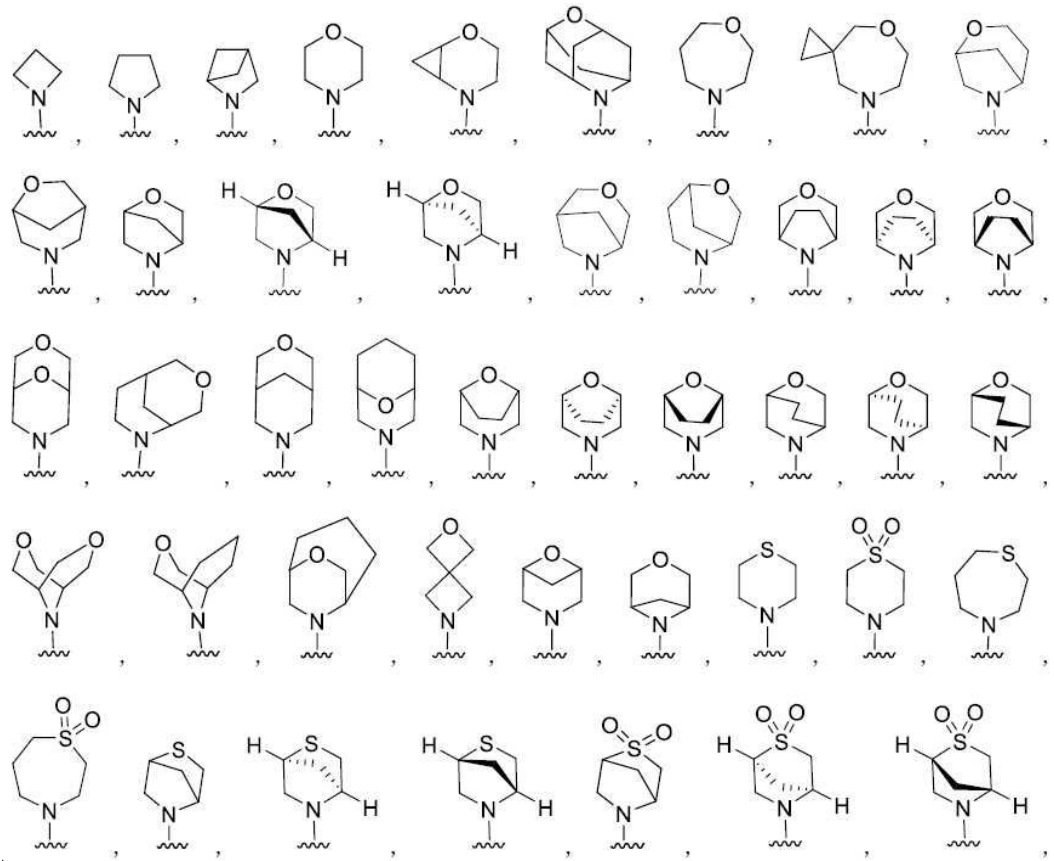
[0748] 구현예 246. 구현예 240 내지 245 어느 하나에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된, 아제티딘, 피롤리딘, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥세인, 모폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인, 1,4-옥사제페인, 2-옥사-6-아자아다만테인, 5-옥사-8-아자스파이로[2.6]노네인, 2-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-2-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,7-다이옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,9-다이옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥테인, 7-옥사-2-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 9-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 6-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.2]노네인, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린 1,1-다이옥사이드, 1,4-싸이아제페인, 1,4-싸이아제페인 1,1-다이옥사이드, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-싸이아-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인 3,3-다이옥사이드, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.4]옥테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 및 헥사하이드로-1*H*-싸이에노[3,4-c]피롤 2,2-다이옥사이드에서 선택되는, 화합물.

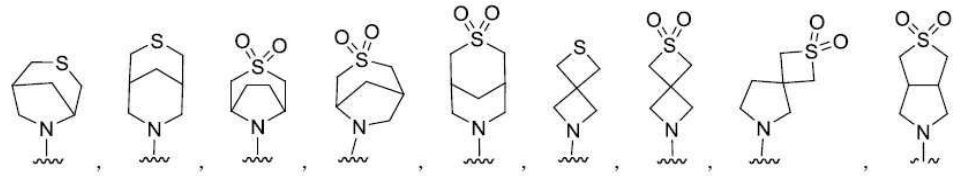
[0749] 구현예 247. 구현예 246에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 피롤리딘인, 화합물.

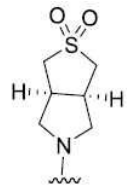
[0750] 구현예 248. 구현예 246에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 모폴린인, 화합물.

[0751] 구현예 249. 구현예 240 내지 248 중 어느 하나에 있어서, R^{34}에 대한 부착 지점은 헤테로고리의 질소 원자인, 화합물.

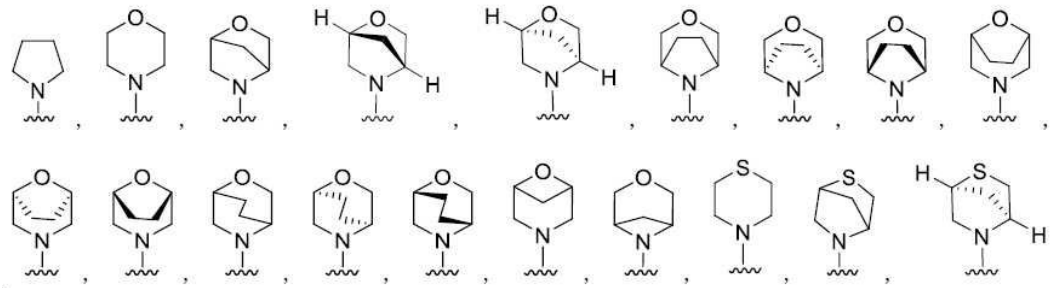
[0752] 구현예 250. 구현예 249에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,

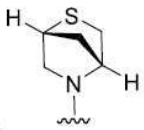
[0753] 

[0754]  및

[0755]  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

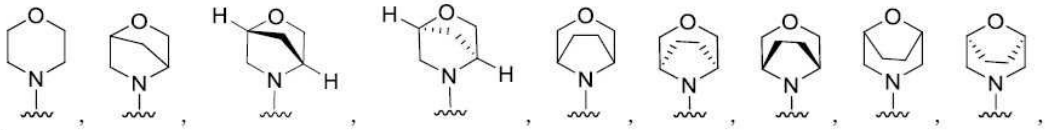
[0756] 구현예 251. 구현예 249에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,

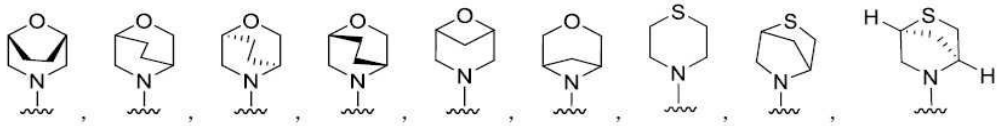
[0757]  및



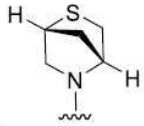
로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0758] 구현예 252. 구현예 249에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,

[0759] 

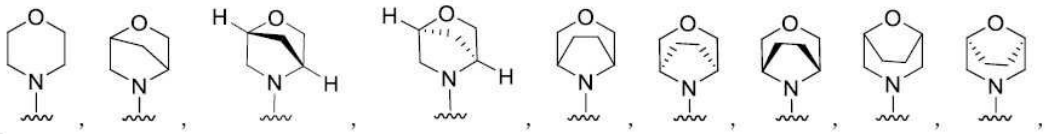
[0760] 

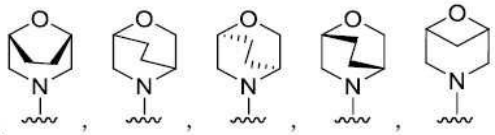
및

[0761] 

로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

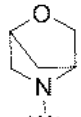
[0762] 구현예 253. 구현예 249에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,

[0763] 

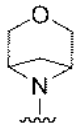
[0764] 

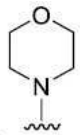
로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0765] 구현예 254. 구현예 250에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

[0766] 구현예 255. 구현예 250에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

[0767] 구현예 256. 구현예 250에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

[0768] 구현예 257. 구현예 250에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

[0769] 구현예 258. 구현예 250에 있어서, R^{34}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

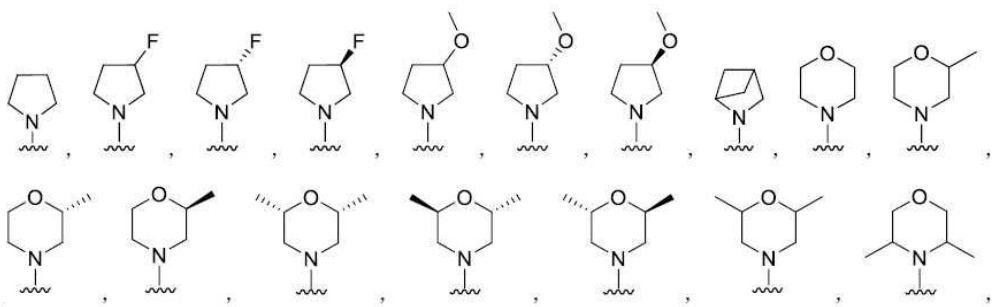
[0770] 구현예 259. 구현예 240 내지 258 중 어느 하나에 있어서, R^{34}의 4-10원 헤테로고리는 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록시, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

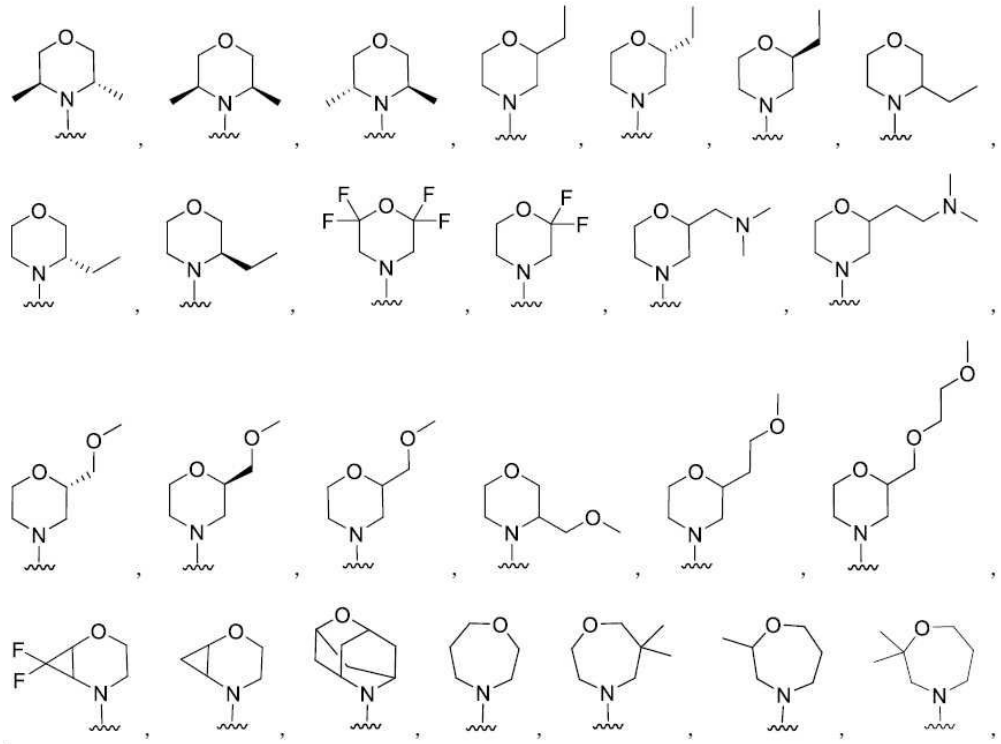
[0771] 구현예 260. 구현예 240 내지 258 중 어느 하나에 있어서, R^{34}의 4-10원 헤테로고리는 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록시, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, 및 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

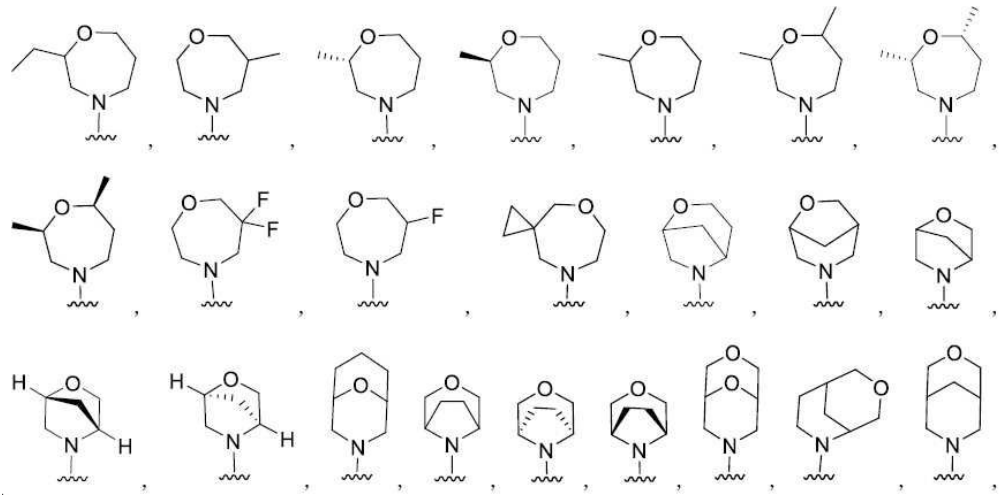
[0772] 구현예 261. 구현예 240 내지 258 중 어느 하나에 있어서, R^{34}의 4-10원 헤테로고리는 플루오로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

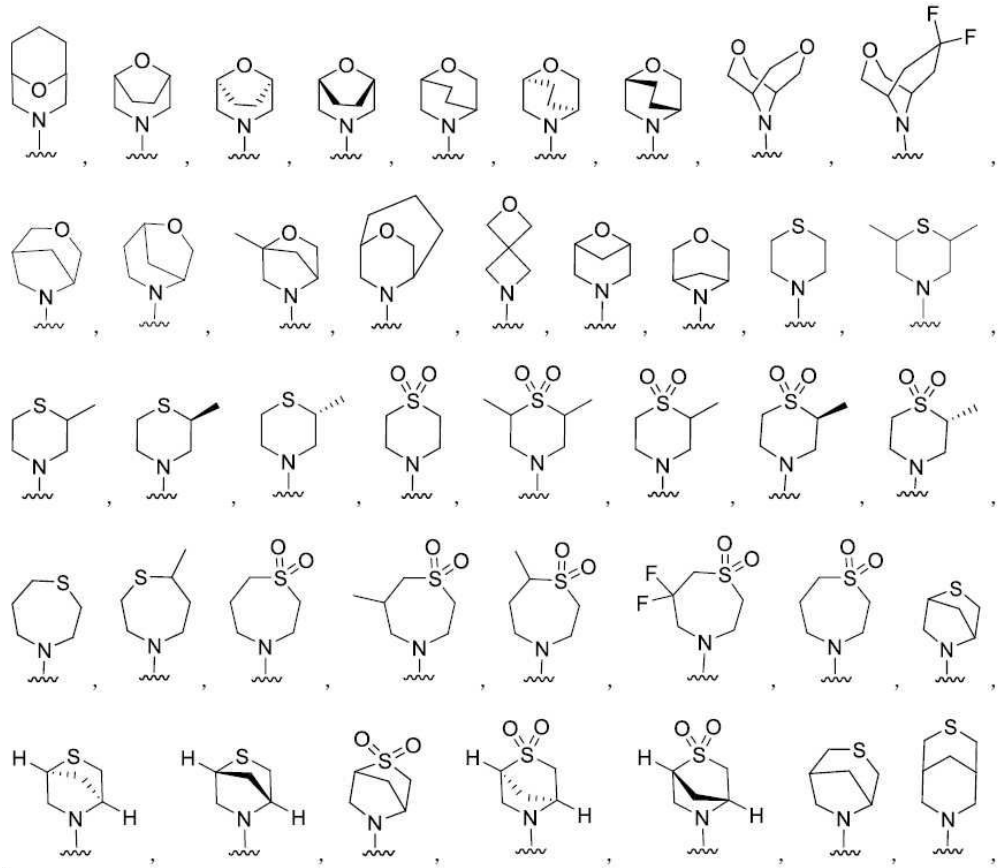
[0773] 구현예 262. 구현예 240 내지 258 중 어느 하나에 있어서, R^{34}의 4-10원 헤테로고리는 비치환되는, 화합물.

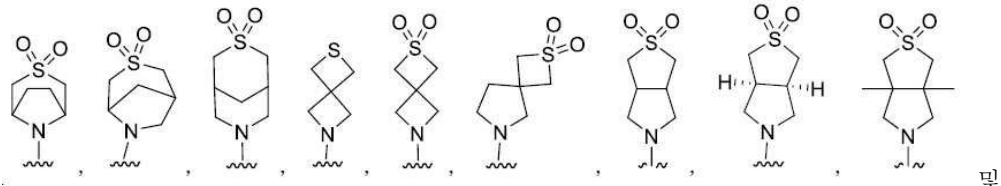
[0774] 구현예 263. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는  ,

[0775]  .

[0776] 

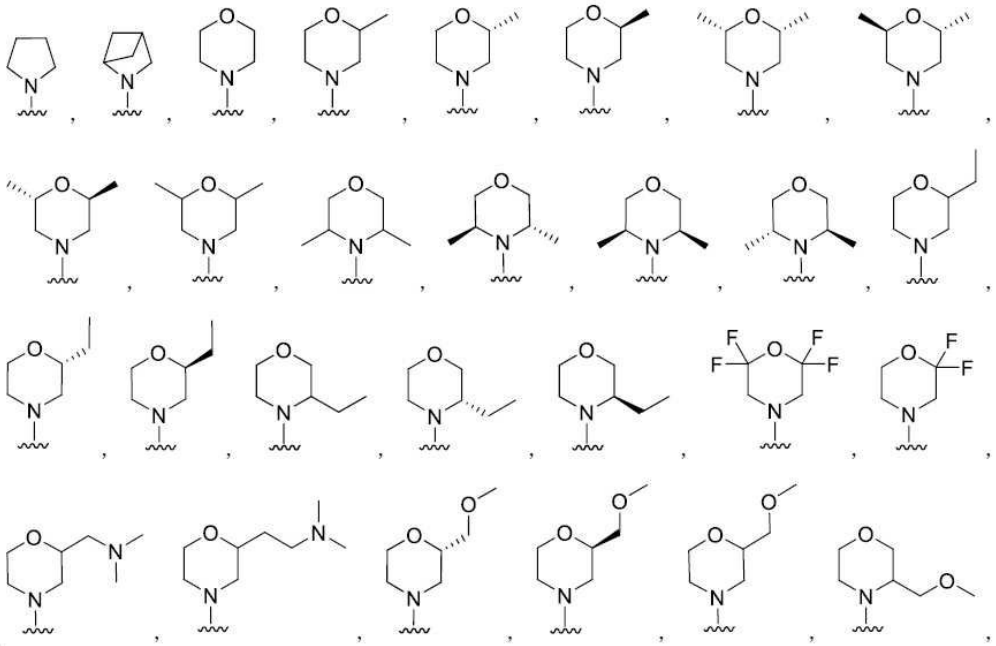
[0777] 

[0778] 

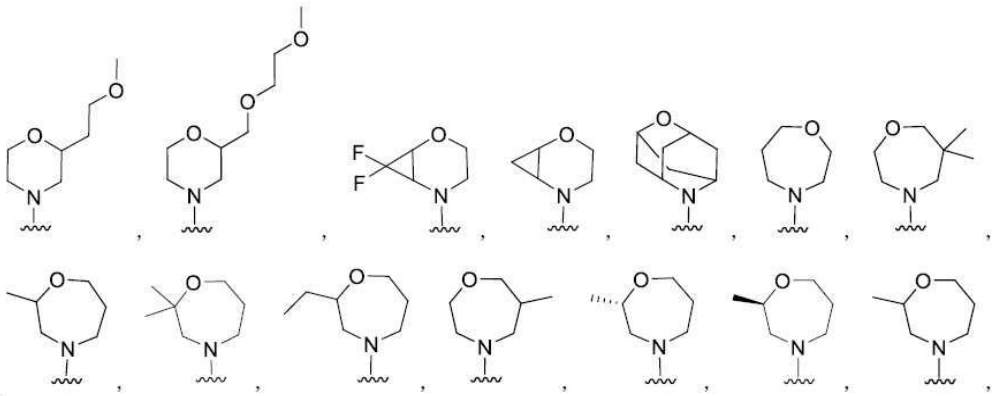
[0779]  및

[0780]  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

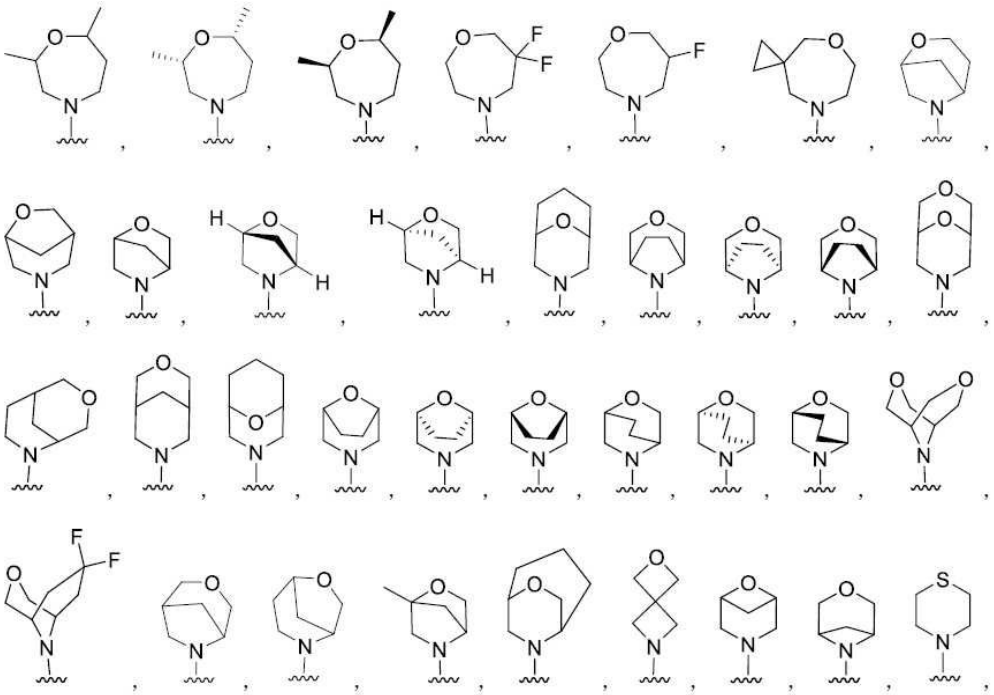
[0781] 구현예 264. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는  ,

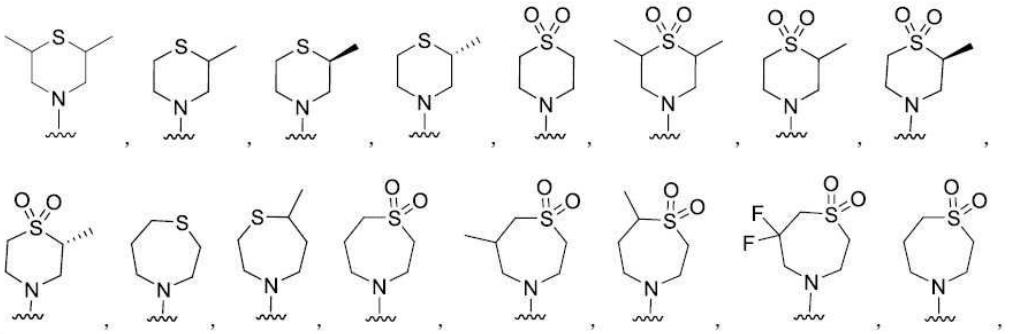


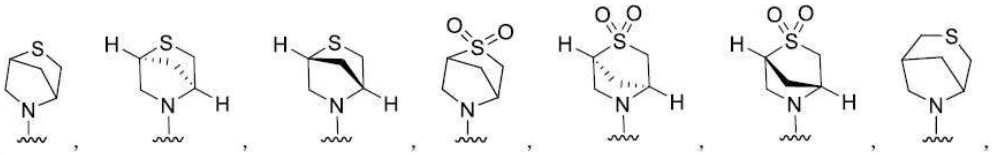
[0782] ,

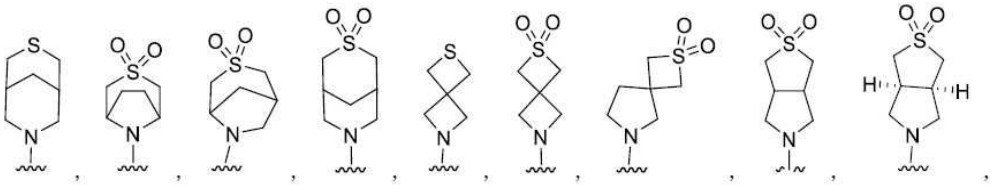


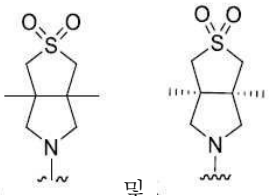
[0783] .

[0784] 

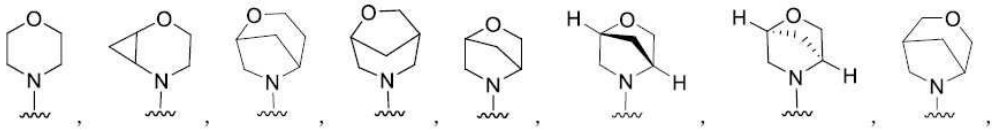
[0785] 

[0786] 

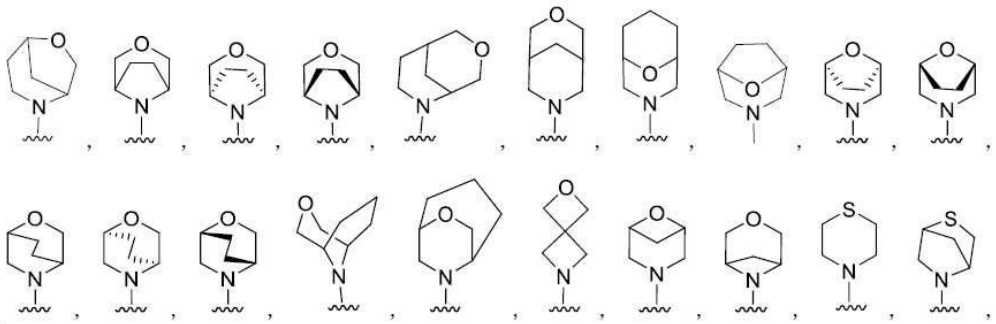
[0787] 

[0788]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

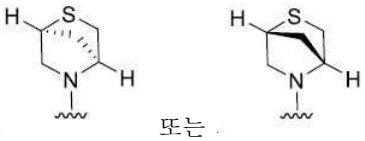
[0789] 구현예 265. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된



[0790]



[0791]

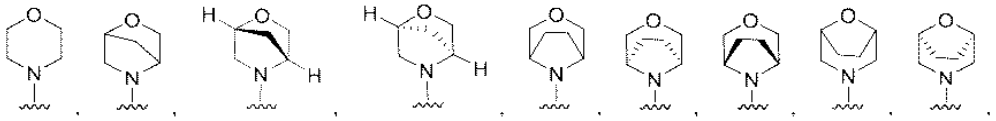


또는

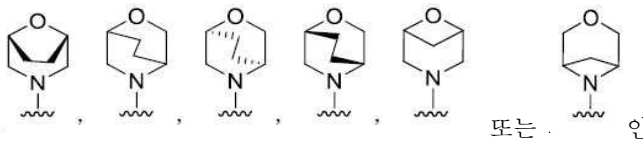
인, 화합물.

[0792] 구현예 266. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된

[0793]



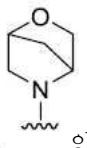
[0794]



또는

인, 화합물.

[0795] 구현예 267. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된



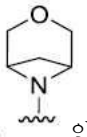
인, 화합물.

[0796] 구현예 268. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된



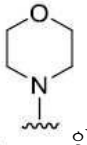
인, 화합물.

[0797] 구현예 269. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된



인, 화합물.

[0798] 구현예 270. 구현예 240 내지 250 중 어느 하나에 있어서, R^{34}는 비치환된



인, 화합물.

[0799] 구현예 271. 구현예 240 내지 270 중 어느 하나에 있어서, u는 1인, 화합물.

[0800] 구현예 272. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴기인, 화합물.

[0801] 구현예 273. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 5-6원 헤테로아릴기이되, 헤테로아릴은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

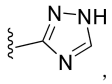
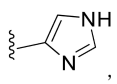
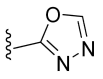
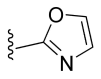
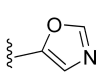
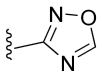
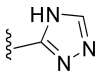
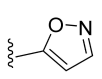
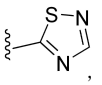
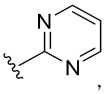
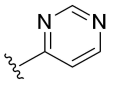
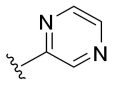
[0802] 구현예 274. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 치환된, 피리미딘일, 피라진일, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 이미다졸릴, 4*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-싸이아다이아졸릴 및 아이속사졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

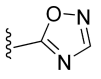
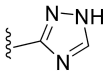
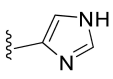
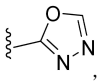
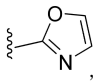
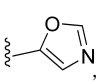
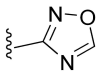
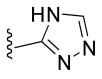
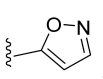
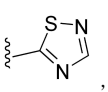
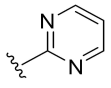
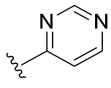
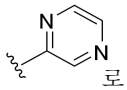
[0803] 구현예 275. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된, 피리미딘일, 피라진일, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 이미다졸릴, 4*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-싸이아다이아졸릴 및 아이속사졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

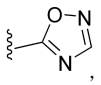
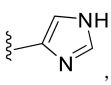
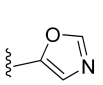
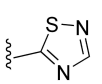
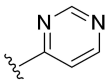
[0804] 구현예 276. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 치환된, 피리미딘일, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 이미다졸릴 및 1,2,4-싸이아다이아졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

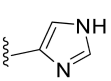
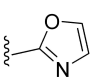
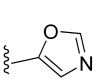
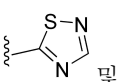
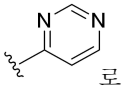
[0805] 구현예 277. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된, 피리미딘일, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 이미다졸릴, 및 1,2,4-싸이아다이아졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0806] 구현예 278. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로,

하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 치환된,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0807] 구현예 279. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0808] 구현예 280. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 또는 2개의 치환기로 각각 치환된,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

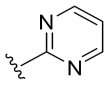
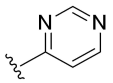
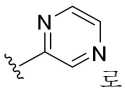
[0809] 구현예 281. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

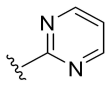
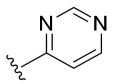
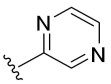
[0810] 구현예 282. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 6원 헤테로아릴기인, 화합물.

[0811] 구현예 283. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된 6원 헤테로아릴기인, 화합물.

[0812] 구현예 284. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된, 피리미딘일 또는 피리다진일인, 화합물.

[0813] 구현예 285. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피리미딘일 또는 피리다진일인, 화합물.

[0814] 구현예 286. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0815] 구현예 287. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

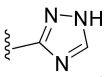
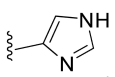
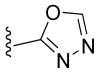
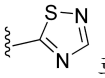
[0816] 구현예 288. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 5원 헤테로아릴기이되, 헤테로아릴은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

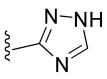
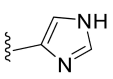
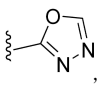
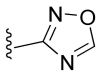
[0817] 구현예 289. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 5원 헤테로아릴기이되, 헤테로아릴은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또

는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0818] 구현예 290. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 이미다졸릴, 4*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-싸이아다이아졸릴 및 아이속사졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0819] 구현예 291. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된, 피리미딘일, 피라진일, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 이미다졸릴, 4*H*-1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-싸이아다이아졸릴 및 아이속사졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0820] 구현예 292. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0821] 구현예 293. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 각각 치환된  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

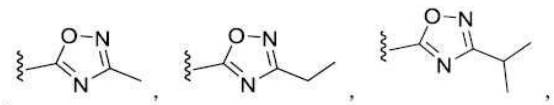
[0822] 구현예 294. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 293 중 어느 하나에 있어서, R^{35}의 헤테로아릴기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 할로알킬, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 선택된 0 또는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0823] 구현예 295. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 293 중 어느 하나에 있어서, R^{35}의 헤테로아릴기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 할로알킬, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 독립적으로 선택된 0 또는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물.

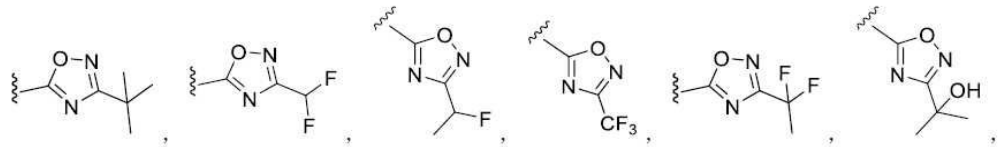
[0824] 구현예 296. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 293 중 어느 하나에 있어서, R^{35}의 헤테로아릴기는 플루오로, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 삼차-뷰틸, 다이플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, -C(OH)(CH_3)$_2$, 옥세탄-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일, 사이클로뷰틸, 1-플루오로사이클로뷰틸, 1-하이드록시 사이클로뷰틸, 사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필 및 2-플루오로사이클로프로필에서 선택된 0 또는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0825] 구현예 297. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 293 중 어느 하나에 있어서, R^{35}의 헤테로아릴기는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 삼차-뷰틸, 다이플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, -C(OH)(CH_3)$_2$, 옥세탄-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일, 사이클로뷰틸, 사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필 및 2-플루오로사이클로프로필에서 선택된 0 또는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물.

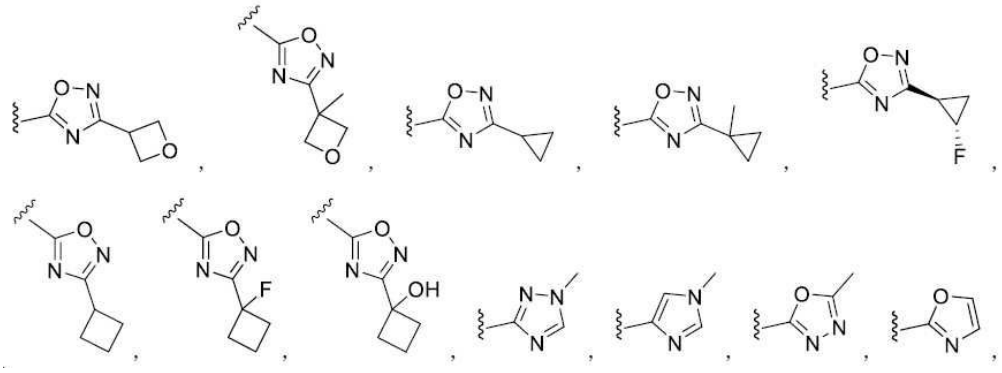
[0826] 구현예 298. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



[0827]

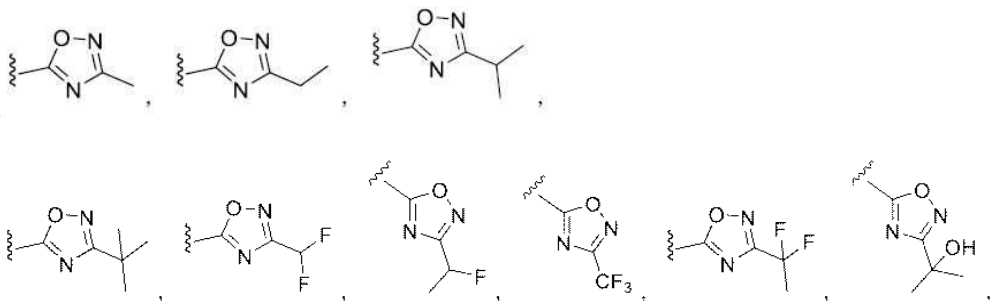


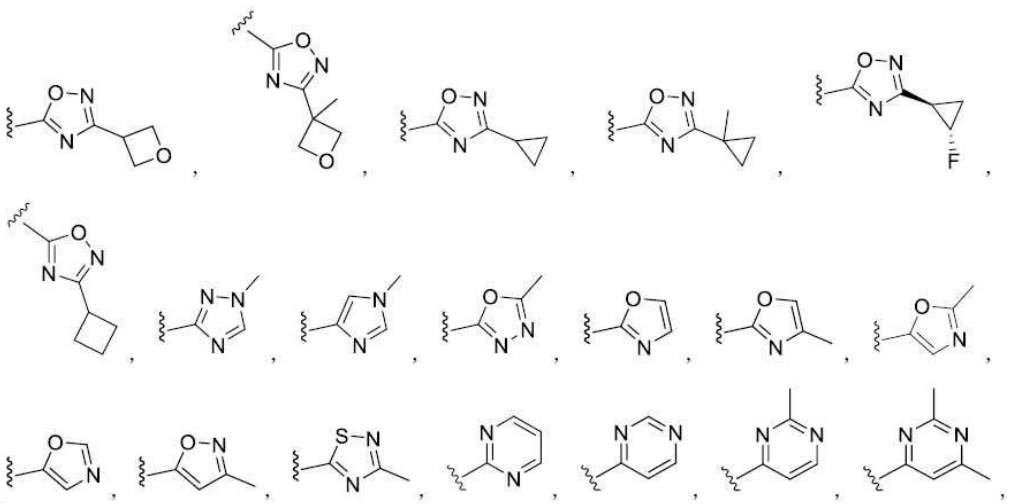
[0828]

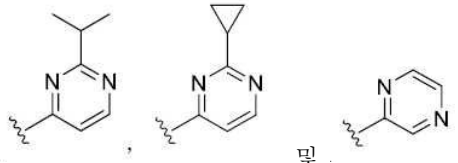


[0829] 및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

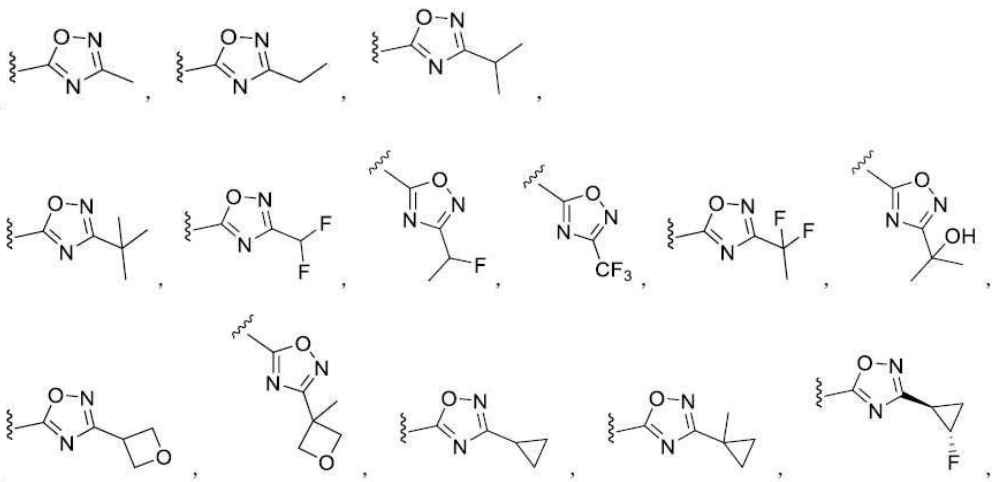
[0830] 구현예 299. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는

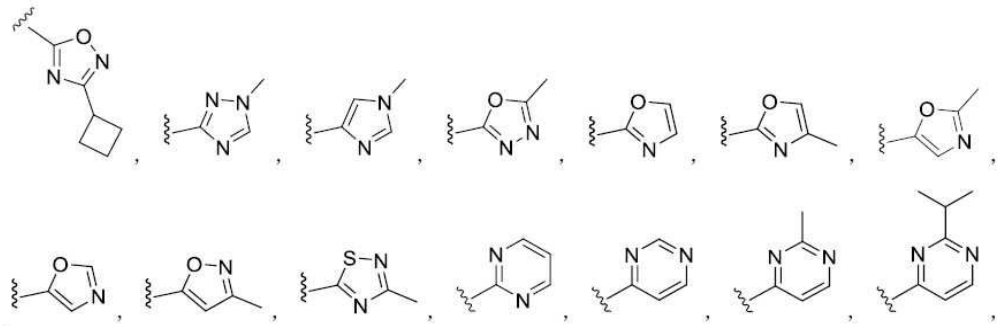
[0831] 

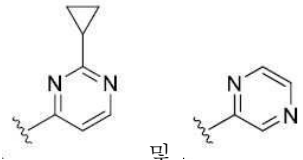
[0832] 

[0833]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

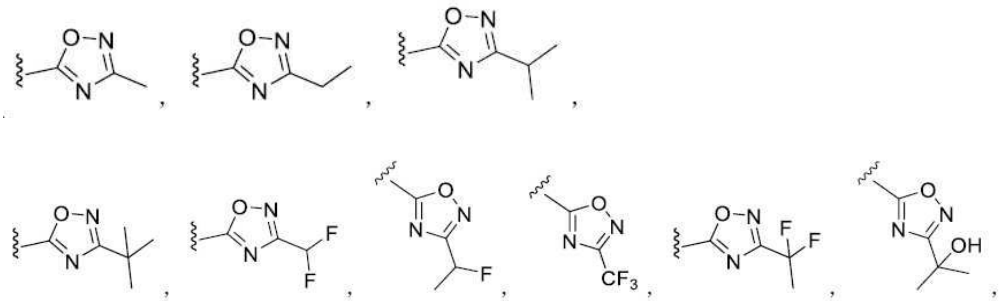
[0834] 구현예 300. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는

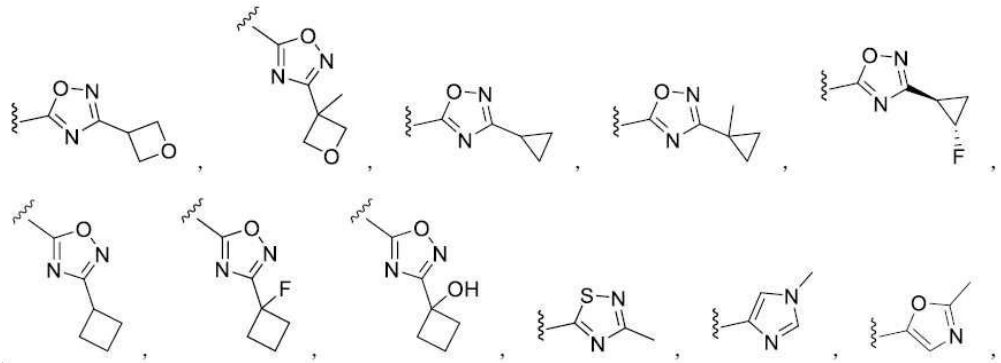
[0835] 

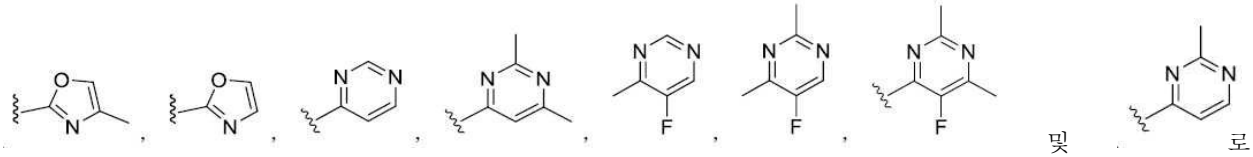
[0836] 

[0837]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

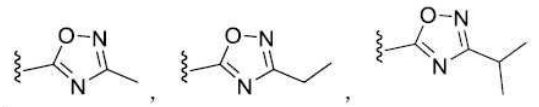
[0838] 구현예 301. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는

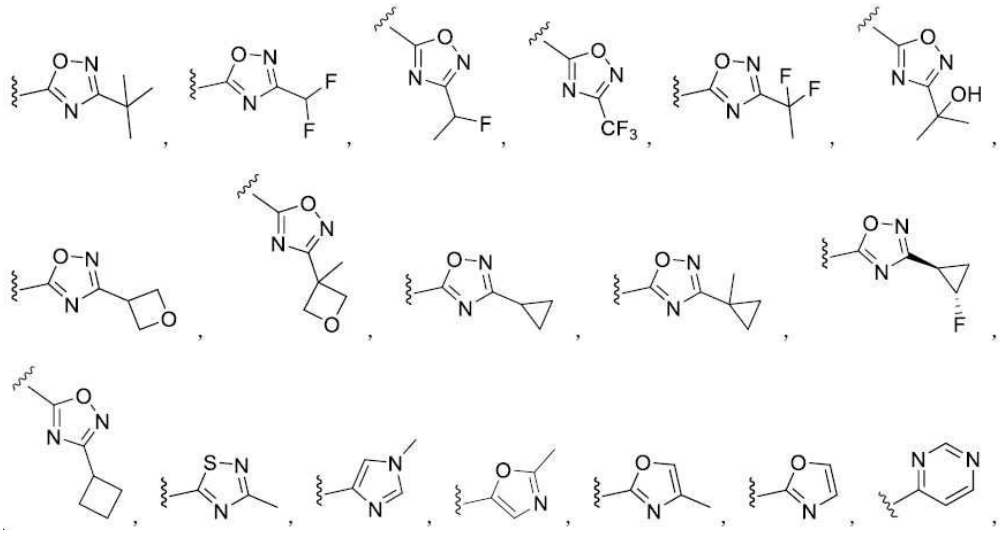
[0839] 

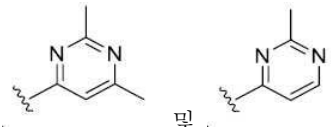
[0840] 

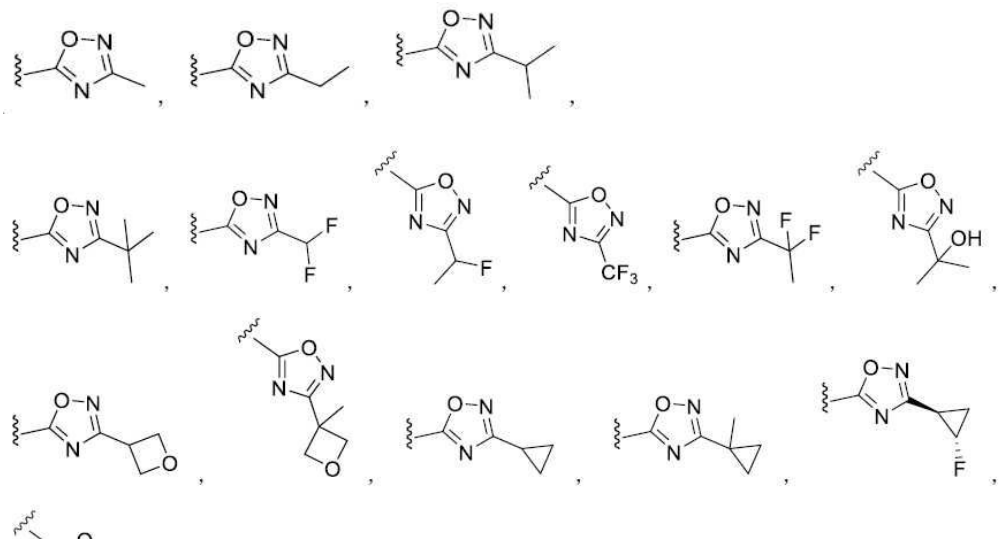
[0841]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

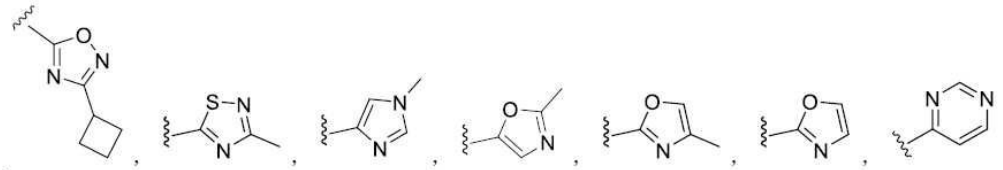
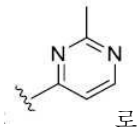
[0842] 구현예 302. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



[0843] 

[0844]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0845] 구현예 303. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 

[0846]  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0847] 구현예 304. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 선택된 1개의 치환기로 치환된 1,2,4-옥사다이아졸릴인, 화합물.

[0848] 구현예 305. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸

에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 선택된 1개의 치환기로 치환된 1,2,4-옥사다이아졸릴인, 화합물.

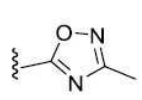
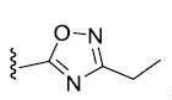
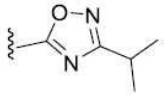
[0849] 구현예 306. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로, 하이드록시 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 선택된 1개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

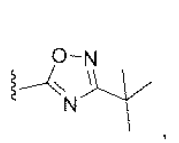
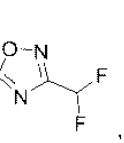
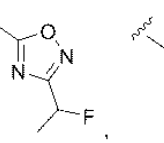
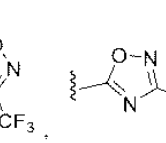
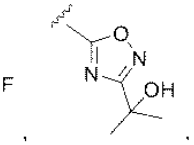
[0850] 구현예 307. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 및 할로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬에서 선택된 1개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

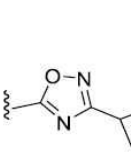
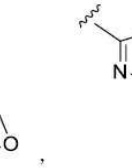
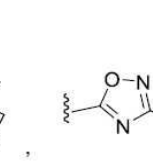
[0851] 구현예 308. 구현예 304 또는 306에 있어서, 옥사다이아졸릴은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 삼차-뷰틸, 다이플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, $-C(OH)(CH_3)_2$, 옥세탄-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일, 사이클로뷰틸, 1-플루오로사이클로뷰틸, 1-하이드록시-사이클로뷰틸, 사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필 및 2-플루오로사이클로프로필에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0852] 구현예 309. 구현예 304 내지 307 중 어느 하나에 있어서, 옥사다이아졸릴은 메틸, 에틸, 아이소프로필, 삼차-뷰틸, 다이플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, $-C(OH)(CH_3)_2$, 옥세탄-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일, 사이클로뷰틸, 사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필 및 2-플루오로사이클로프로필에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

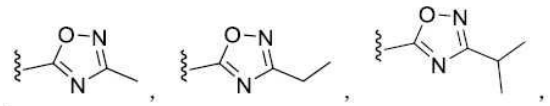
[0853] 구현예 310. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는

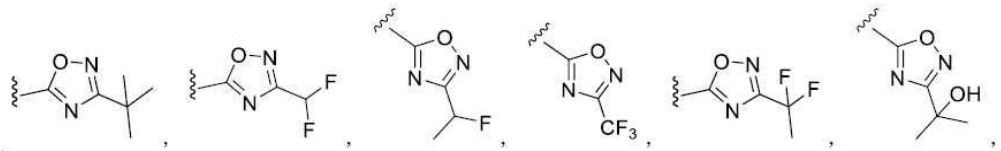
[0854]  ,  ,  ,

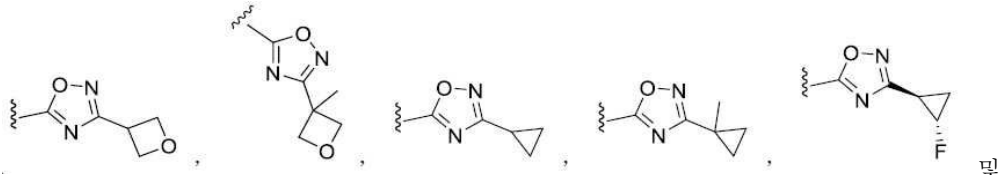
[0855]  ,  ,  ,  ,  ,

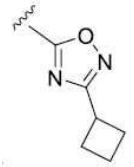
[0856]  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0857] 구현예 311. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



[0858] 

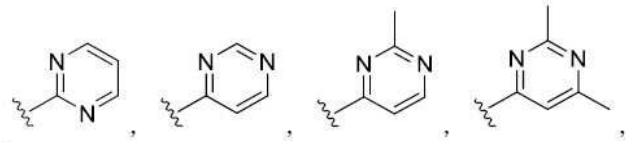
[0859]  및

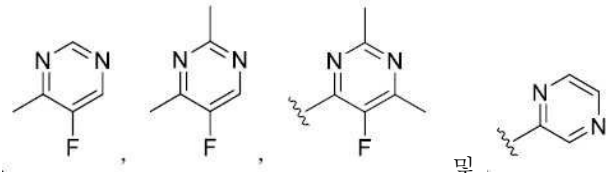
[0860]  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0861] 구현예 312. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 메틸 및 플루오로에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피리미딘일 또는 피리다진일인, 화합물.

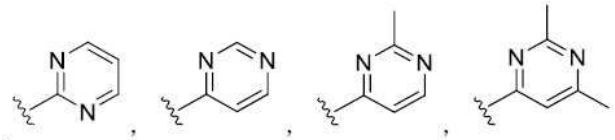
[0862] 구현예 313. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 피리미딘일 또는 피리다진일인, 화합물.

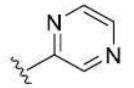
[0863] 구현예 314. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



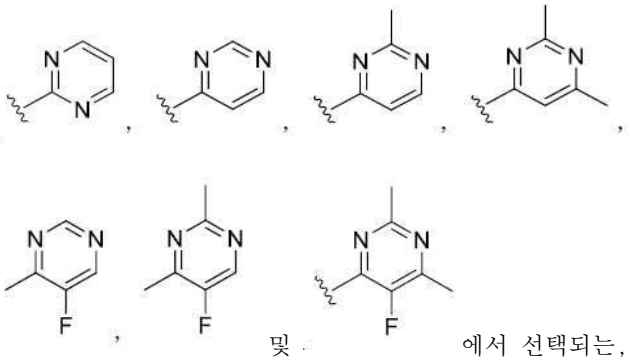
[0864]  및 에서 선택되는, 화합물.

[0865] 구현예 315. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는

 및

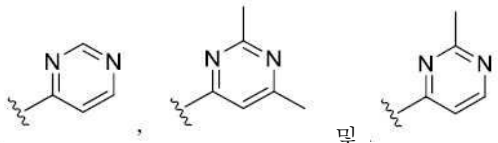
[0866]  에서 선택되는, 화합물.

[0867] 구현예 316. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



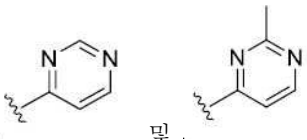
[0868] 및 에서 선택되는, 화합물.

[0869] 구현예 317. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



및 에서 선택되는, 화합물.

[0870] 구현예 318. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{35}는



및 에서 선택되는, 화합물.

[0871] 구현예 319. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 318 중 어느 하나에 있어서, R^{35}에 대한 부착 지점은 탄소 원자상에 있는, 화합물.

[0872] 구현예 320. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 $-(CH_2)_uR^{34}$인, 화합물.

[0873] 구현예 321. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 271 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 $-CH_2-R^{34}$인, 화합물.

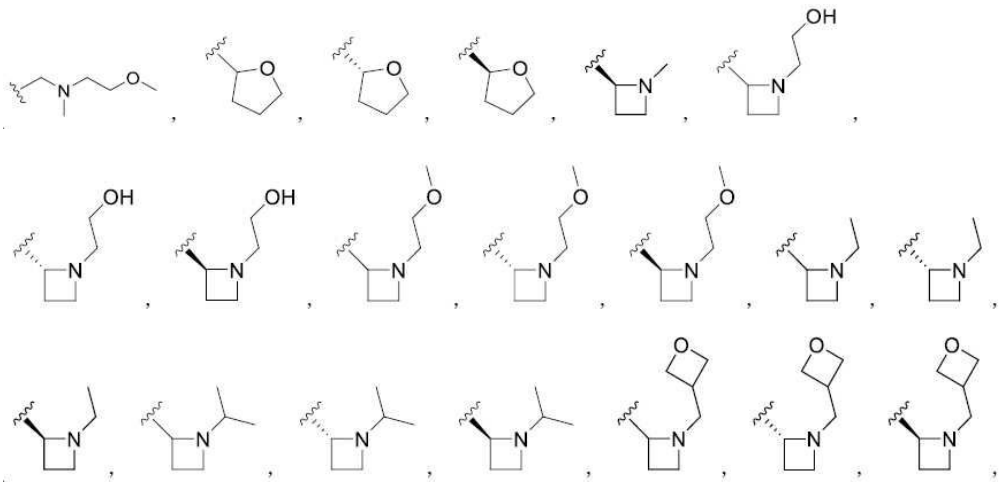
[0874] 구현예 322. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 211 내지 270 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 R^{34}인, 화합물.

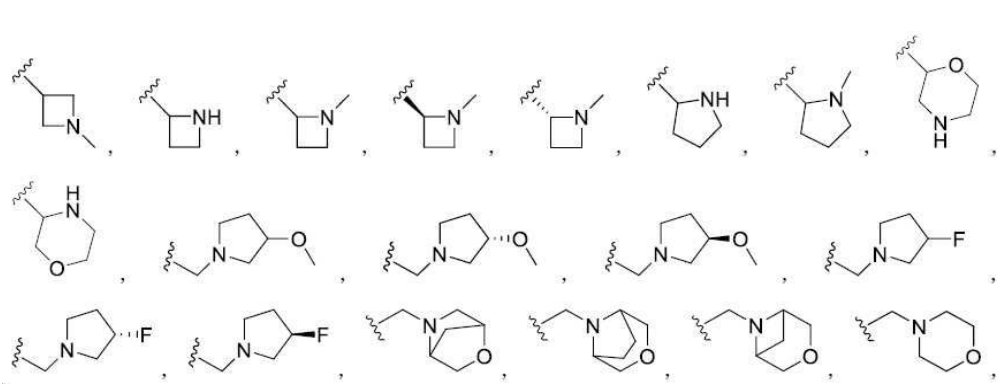
[0875] 구현예 323. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84, 86 내지 208 및 272 내지 318 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 R^{35}인, 화합물.

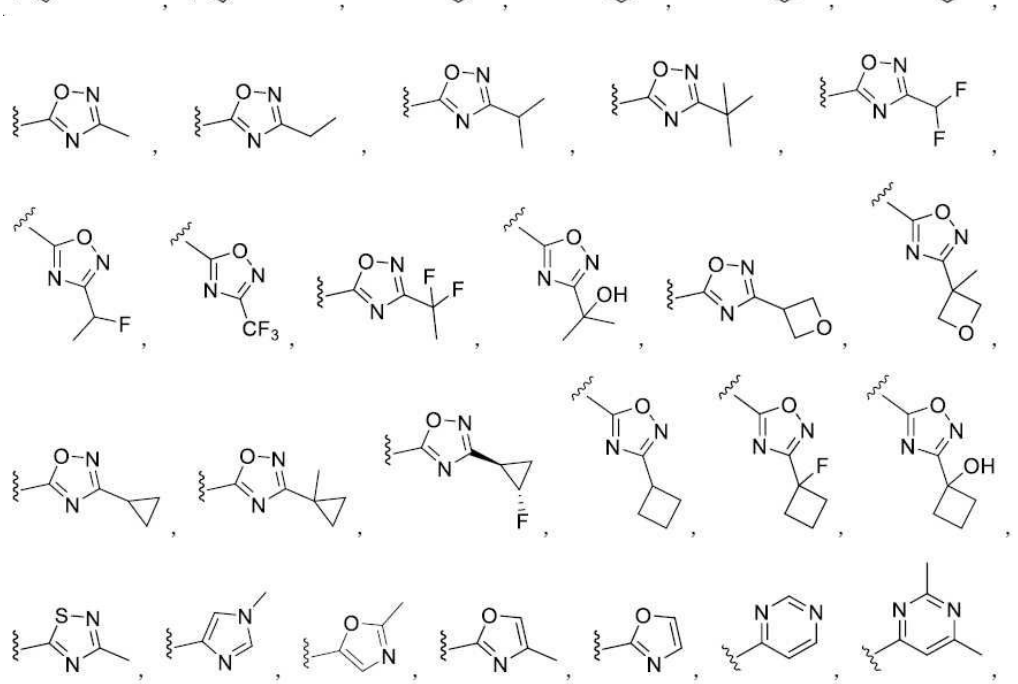
[0876] 구현예 324. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 H인, 화합물.

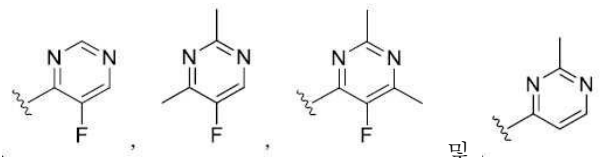
[0877] 구현예 325. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 H가 아닌, 화합물.

[0878] 구현예 326. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -C(O)-사이클로프로필, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2$-사이클로프로필,

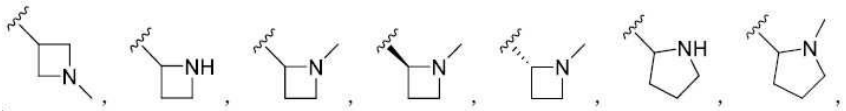
[0879] 

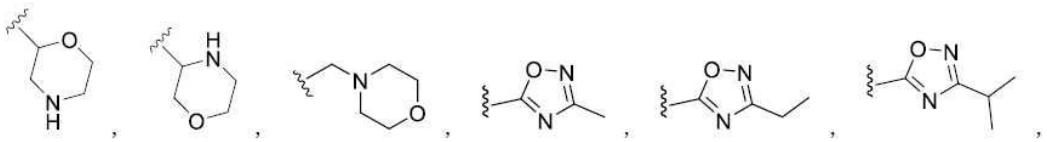
[0880] 

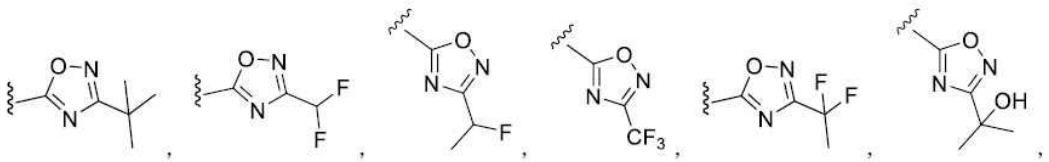
[0881] 

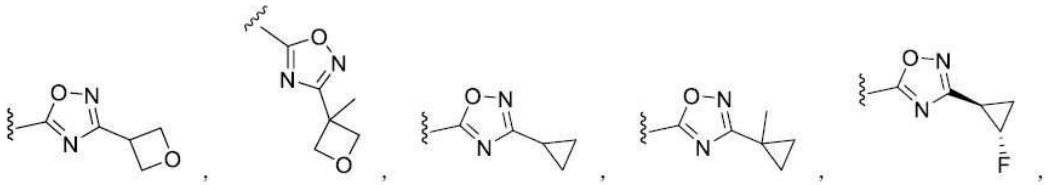
[0882]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0883] 구현예 327. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, -C(O)OCH_3, -C(O)OCH_2CH_3, -C(O)$OCH(CH_3)_2$, -C(O)$N(CH_3)_2$, -C(O)-사이클로프로필, -CH_2OCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$S(O)_2CH_3$, -$S(O)_2CH_2CH_3$, -$S(O)_2$-사이클로프로필,

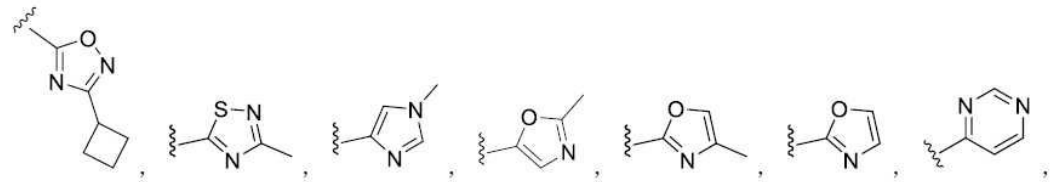






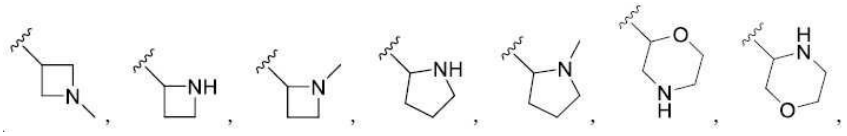


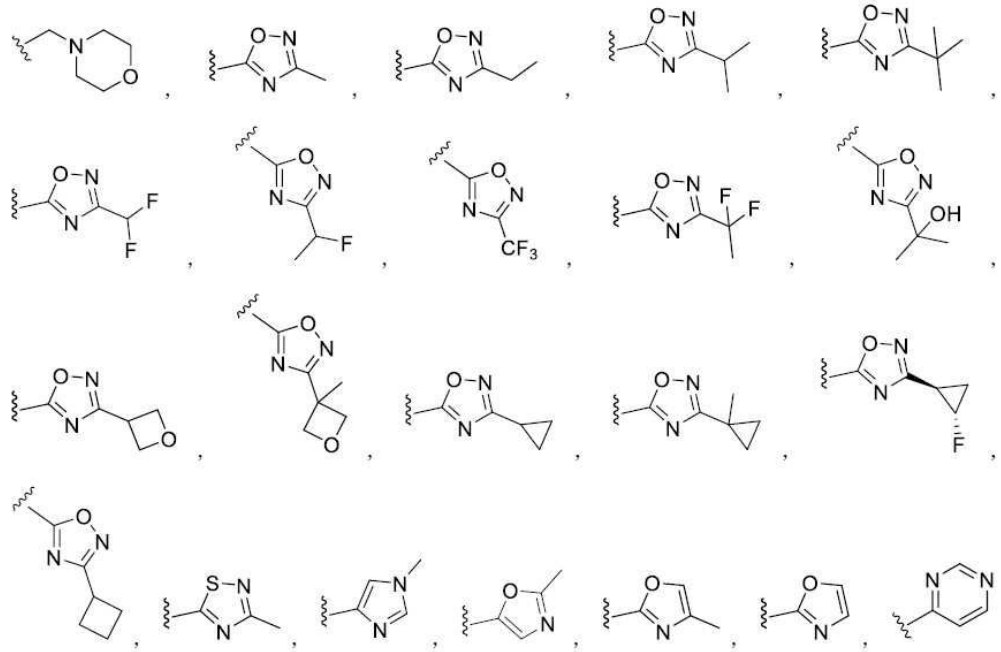
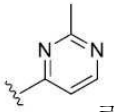
[0884]



[0885] 및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0886] 구현예 328. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -C(O)-사이클로프로필, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2$-사이클로프로필,



[0887]  및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0888] 구현예 329. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 수소, -COOH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -C(O)-사이클로프로필, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2$-사이클로프로필, 옥사졸릴, 및 4-메틸옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0889] 구현예 330. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 수소가 아닌, 화합물.

[0890] 구현예 331. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 208 중 어느 하나에 있어서, R^{18}은 $-C(O)OCH_3$인, 화합물.

[0891] 구현예 332. 구현예 1 내지 63, 66 내지 84 및 86 내지 331 중 어느 하나에 있어서, 화합물의 일부인 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$의 이중 결합은 *E* 배열인, 화합물.

[0892] 구현예 333. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2d}인, 화합물.

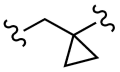
[0893] 구현예 334. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 333 중 어느 하나에 있어서, R^{2d}는 $-NR^{24}R^{25}$인, 화합물.

[0894] 구현예 335. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 334 중 어느 하나에 있어서, R^{24}는 메틸 또는 에틸인, 화합물.

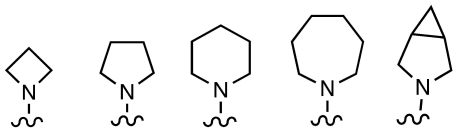
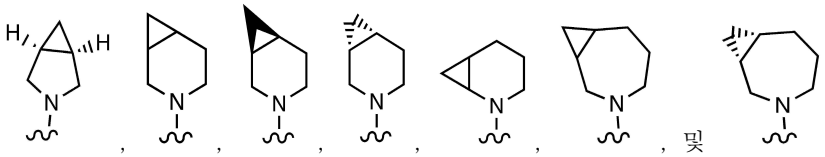
[0895] 구현예 336. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 334 중 어느 하나에 있어서, R^{24}는 메틸인, 화합물.

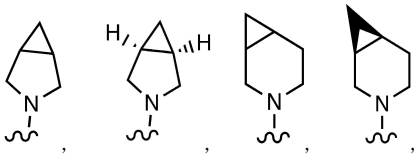
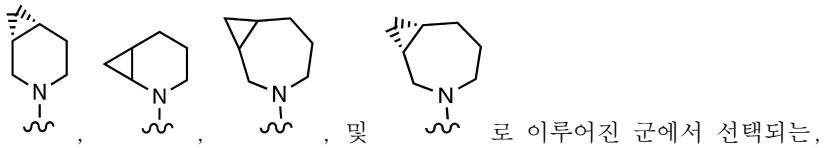
[0896] 구현예 337. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 336 중 어느 하나에 있어서, R^{25}는 $-(C_1\text{-}C_4$ 알킬렌$)-C(O)CH=CHR^{26}$인, 화합물.

[0897] 구현예 338. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 337 중 어느 하나에 있어서, R^{25}의

C_1-C_4 알킬렌은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0898] 구현예 339. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 334 중 어느 하나에 있어서, R^{24} 및 R^{25}는 이들이 부착되는 질소와 함께, 고리 원자들 중 유일한 추가 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-8원 포화 헤테로고리기이되, 4-8원 포화 헤테로고리기는 -(C_0-C_2 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}으로 치환되고, 4-8원 포화 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬로 임의로 추가로 치환되는, 화합물.

[0899] 구현예 340. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 334 및 339 중 어느 하나에 있어서, R^{24} 및 R^{25}가 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는  ,  , , , , , , , , , , , 및 에서 선택되는, 화합물.

[0900] 구현예 341. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 334 및 339 중 어느 하나에 있어서, R^{24} 및 R^{25}가 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는  ,  , , , , , , , 및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0901] 구현예 342. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 334 및 339 내지 341 중 어느 하나에 있어서, R^{24} 및 R^{25}가 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 C_1-C_4 알킬로 치환되지 않는, 화합물.

[0902] 구현예 343. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 334 및 339 내지 341 중 어느 하나에 있어서, R^{24} 및 R^{25}가 부착되는 질소와 함께 형성한 4-8원 포화 헤테로고리기는 메틸로 치환되는, 화합물.

[0903] 구현예 344. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 334 및 339 내지 343 중 어느 하나에 있어서, -(C_0-C_2 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}기의 C_0-C_2 알킬렌기는 결합 및 메틸렌에서 선택되는, 화합물.

[0904] 구현예 345. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 334 및 339 내지 343 중 어느 하나에 있어서, -(C_0-C_2 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}기의 C_0-C_2 알킬렌기는 결합인, 화합물.

[0905] 구현예 346. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 333 중 어느 하나에 있어서, R^{2d}는 -C(O)N(R^{27})-(C_1-C_4 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}인, 화합물.

[0906] 구현예 347. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 333 및 335 내지 346 중 어느 하나에 있어서, R^{27}은 수소인, 화합물.

[0907] 구현예 348. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 333 및 335 내지 347 중 어느 하나에

있어서, -C(O)N(R^{27})-(C_1-C_4 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}기의 C_1-C_4 알킬렌은 메틸렌인, 화합물.

[0908] 구현예 349. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114 및 116 내지 333 중 어느 하나에 있어서, R^{2d}는 -O-(C_1-C_4 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}인, 화합물.

[0909] 구현예 350. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 333, 335 내지 345 및 347 내지 349 중 어느 하나에 있어서, -O-(C_1-C_4 알킬렌)-C(O)CH=CHR^{26}기의 C_1-C_4 알킬렌은 메틸렌인, 화합물.

[0910] 구현예 351. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 333, 335 내지 345 및 347 내지 350 중 어느 하나에 있어서, R^{26}은 수소 또는 메틸인, 화합물.

[0911] 구현예 352. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 333, 335 내지 345 및 347 내지 350 중 어느 하나에 있어서, R^{26}은 수소인, 화합물.

[0912] 구현예 353. 구현예 1 내지 60, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 333, 335 내지 345 및 347 내지 350 중 어느 하나에 있어서, R^{26}은 메틸인, 화합물.

[0913] 구현예 354. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^2는 R^{2e}인, 화합물.

[0914] 구현예 355. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 354 중 어느 하나에 있어서, R^{28}은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0915] 구현예 356. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 354 중 어느 하나에 있어서, R^{28}은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2OCH_3$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0916] 구현예 357. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 354 중 어느 하나에 있어서, R^{28}은 메틸 또는 에틸인, 화합물.

[0917] 구현예 358. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 354 중 어느 하나에 있어서, R^{28}은 메틸인, 화합물.

[0918] 구현예 359. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 358 중 어느 하나에 있어서, t는 0 또는 1인, 화합물.

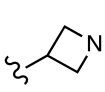
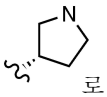
[0919] 구현예 360. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 358 중 어느 하나에 있어서, t는 1인, 화합물.

[0920] 구현예 361. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 358 중 어느 하나에 있어서, t는 0인, 화합물.

[0921] 구현예 362. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 361 중 어느 하나에 있어서, R^{30}은 고리 원자들 중 유일한 헤테로원자로서 하나의 질소를 포함하는 4-5원 단환식 포화 헤테로고리기이되, 헤테로고리기의 질소 고리 원자는 -C(O)C≡CR^{31}로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

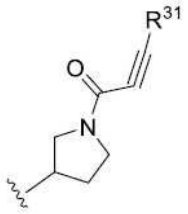
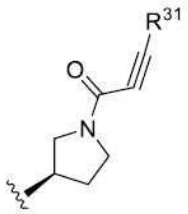
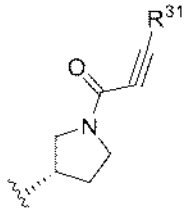
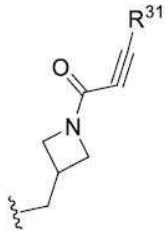
[0922] 구현예 363. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 362 중 어느 하나에 있어서, R^{30}의 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

[0923] 구현예 364. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 362 중 어느 하나에 있어서, R^{30}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0924] 구현예 365. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 362 중 어느 하나에 있어서, R^{30}의 헤테로고리기는  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택되되, 헤테로고리기의 고리 질소는 $-C(O)C\equiv CR^{31}$로 치환되고 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0925] 구현예 366. 구현예 365에 있어서, R^{30}의 헤테로고리기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

[0926] 구현예 367. 구현예 365에 있어서, R^{30}의 헤테로고리기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0927] 구현예 368. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 367 중 어느 하나에 있어서, R^{29}는  ,  ,  ,  및 로 이루어진 군에서 선택되되, 아제티딘기 및 피롤리딘기는 추가로 치환되지 않거나, 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 할로에서 선택된 하나의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0929] 구현예 369. 구현예 368에 있어서, 아제티딘기 및 피롤리딘기는 추가로 치환되지 않는, 화합물.

[0930] 구현예 370. 구현예 368에 있어서, 아제티딘기 및 피롤리딘기는 하이드록시, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 사이아노알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환되는, 화합물.

[0931] 구현예 371. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 370 중 어느 하나에 있어서, v는 1인, 화합물.

[0932] 구현예 372. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 370 중 어느 하나에 있어서, v는 2인, 화합물.

[0933] 구현예 373. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 372 중 어느 하나에 있어서, p는 0 또는 1인, 화합물.

[0934] 구현예 374. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 372 중 어느 하나에 있어서, p는 0인, 화합물.

[0935] 구현예 375. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 372 중 어느 하나에 있어서, p는 1인, 화합물.

[0936] 구현예 376. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332, 334 내지 370 및 373 내지 375 중 어느 하나에 있어서, R^{31}은 $-CH_2-NR^{32}R^{33}$ 및 $-(CH_2)_p-R^{36}$으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0937] 구현예 377. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 376 중 어느 하나에 있어서, R^{32} 및 R^{33}은 메틸 및 에틸에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

[0938] 구현예 378. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 370 및 373 내지 375 중 어느 하나에 있어서, R^{31}은 $-(CH_2)_p-R^{36}$인, 화합물.

[0939] 구현예 379. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332, 334 내지 370 및 377 중 어느 하나에 있어서, R^{31}은 $-CH_2-NR^{32}R^{33}$인, 화합물.

[0940] 구현예 380. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 378 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 질소 원자 및 임의로 유일한 헤테로원자로서 산소 원자를 함유하는 4-7원 단환식 헤테로고리이되, 단환식 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0941] 구현예 381. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 378 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 유일한 헤테로원자로서 질소 원자를 함유하는 4-7원 단환식 헤테로고리이되, 단환식 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0942] 구현예 382. 구현예 380 또는 381에 있어서, R^{36}의 단환식 헤테로고리는 메틸 및 하이드록시에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0943] 구현예 383. 구현예 내지 380 또는 381에 있어서, R^{36}의 단환식 헤테로고리는 0, 1 또는 2개의 경우의 메틸로 치환되는, 화합물.

[0944] 구현예 384. 구현예 380 또는 381에 있어서, R^{36}의 단환식 헤테로고리는 메틸 및 하이드록시에서 독립적으로 선택된 0 또는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0945] 구현예 385. 구현예 380 또는 381에 있어서, R^{36}의 단환식 헤테로고리는 0 또는 1개 경우의 메틸로 치환되는, 화합물.

[0946] 구현예 386. 구현예 384에 있어서, R^{36}은 메틸 및 하이드록시에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

[0947] 구현예 387. 구현예 385에 있어서, R^{36}은 0 또는 1개의 경우의 메틸로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 및 모폴린일에서 선택되는, 화합물.

[0948] 구현예 388. 구현예 384에 있어서, R^{36}은 메틸 및 하이드록시에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된 아제티딘일인, 화합물.

[0949] 구현예 389. 구현예 385에 있어서, R^{36}은 0 또는 1개 경우의 메틸로 치환된 아제티딘일인, 화합물.

[0950] 구현예 390. 구현예 384에 있어서, R^{36}은 메틸 및 하이드록시에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피롤리딘일인, 화합물.

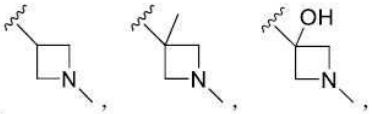
[0951] 구현예 391. 구현예 385에 있어서, R^{36}은 1 또는 2개 경우의 메틸로 치환된 피롤리딘일인, 화합물.

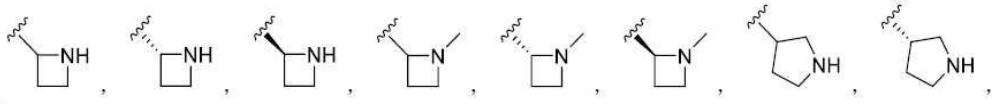
[0952] 구현예 392. 구현예 385에 있어서, R^{36}은 0 또는 1개 경우의 메틸로 치환된 피롤리딘일인, 화합물.

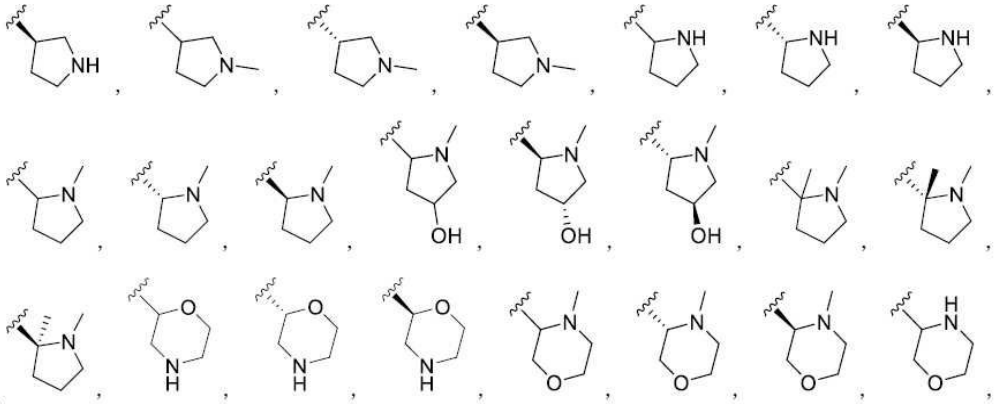
[0953] 구현예 393. 구현예 385에 있어서, R^{36}은 0 또는 1개 경우의 메틸로 치환된 모폴린일인, 화합물.

[0954] 구현예 394. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332, 334 내지 378 및 380 내지

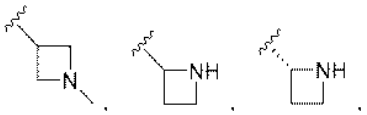
393 중 어느 하나에 있어서, R^{36}에 대한 부착 지점은 탄소 원자인, 화합물.

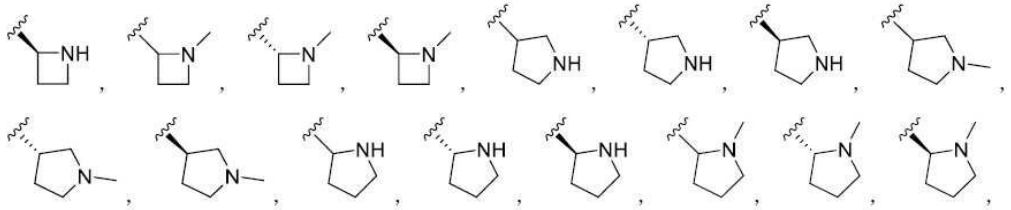
[0955] 구현예 395. 구현예 394에 있어서, R^{36}은  , 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

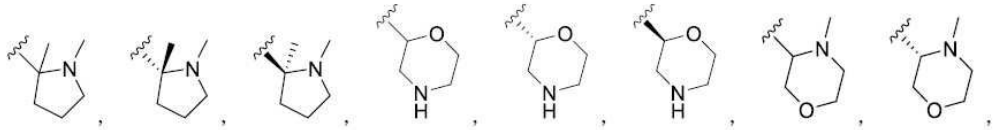
[0956] 

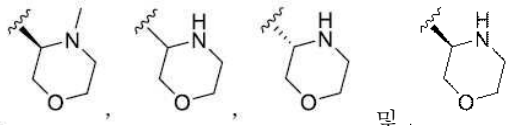
[0957] 

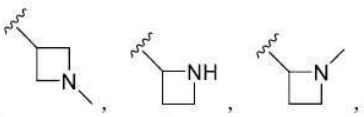
[0958]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

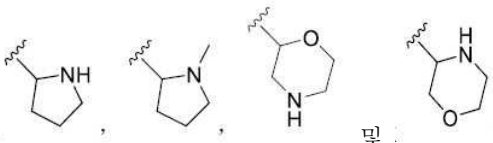
[0959] 구현예 396. 구현예 394에 있어서, R^{36}은  , 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

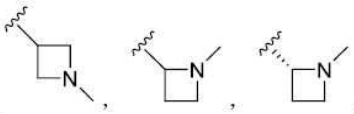
[0960] 

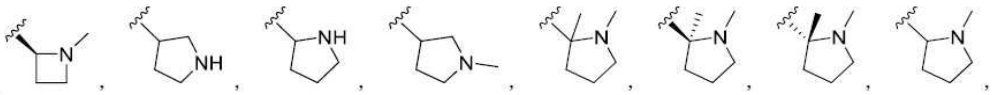
[0961] 

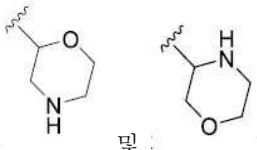
[0962]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

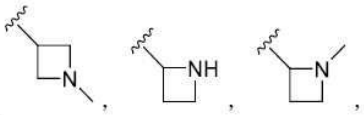
[0963] 구현예 397. 구현예 394에 있어서, R^{36}은  , 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

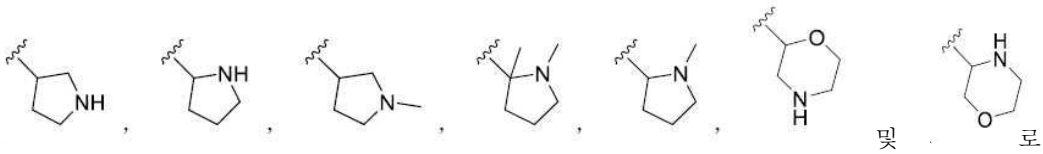
[0964]  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0965] 구현예 398. 구현예 394에 있어서, R^{36}은 

[0966] 

[0967]  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0968] 구현예 399. 구현예 394에 있어서, R^{36}은 

[0969]  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0970] 구현예 400. 구현예 380 내지 399 중 어느 하나에 있어서, p는 0인, 화합물.

[0971] 구현예 401. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 378 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-10원 헤테로고리이되, 4-10원 헤테로고리는 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0972] 구현예 402. 구현예 401에 있어서, R^{36}은 이산화황을 포함하여 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 영 개, 한 개 또는 두 개의 추가 헤테로원자 및 질소 원자를 함유하는 4-10원 헤테로고리이되, 이는 4-8원 단환식 헤테로고리, 6-10원 접합 이환식 헤테로고리, 6-10원 가교 헤테로고리 및 6-10원 스파이로 헤테로고리로 이루어진 군에서 선택되고, 이들 각각은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

[0973] 구현예 403. 구현예 401에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 4-8원 단환식 헤테로고리인, 화합물.

[0974] 구현예 404. 구현예 401에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 접합 이환식 헤테로고리인, 화합물.

[0975] 구현예 405. 구현예 401에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 가교 헤테로고리인, 화합물.

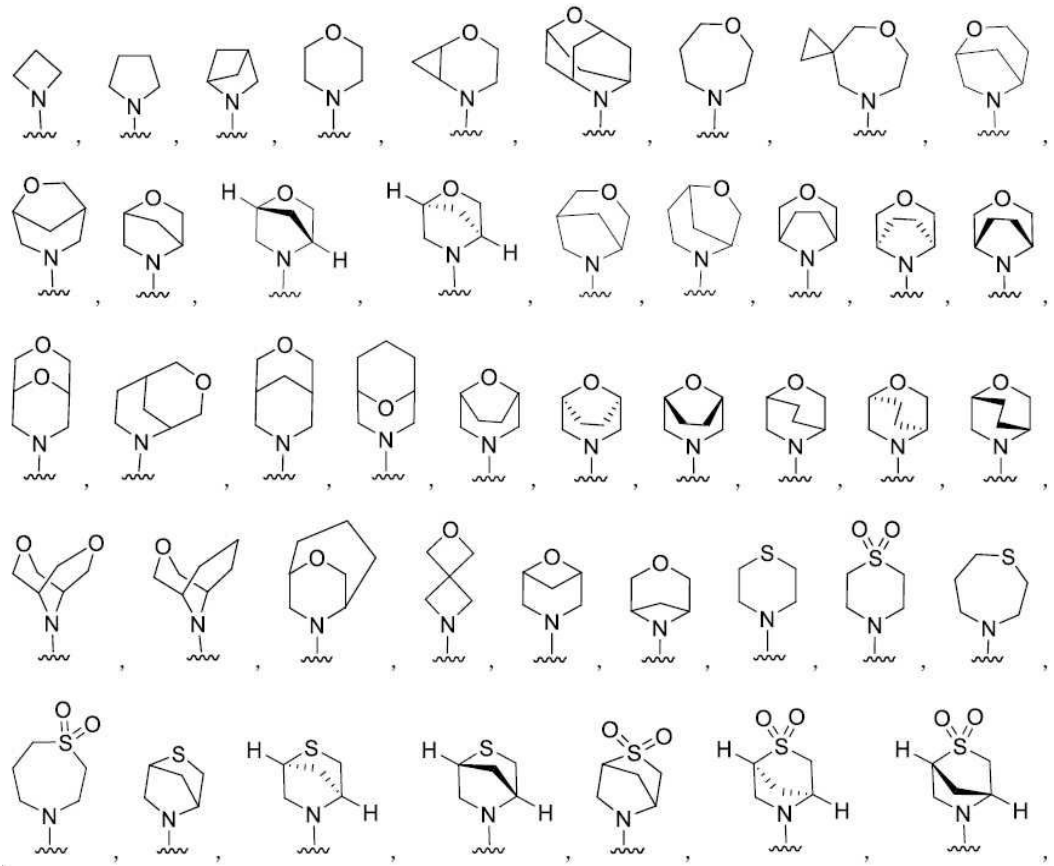
[0976] 구현예 406. 구현예 401에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 6-10원 스파이로 헤테로고리인, 화합물.

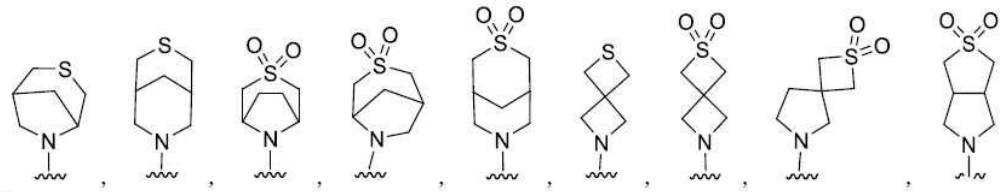
[0977] 구현예 407. 구현예 401 내지 406 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된, 아제티딘, 피롤리딘, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥세인, 모폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인, 1,4-옥사제페인, 2-옥사-6-아자아다만테인, 5-옥사-8-아자스파이로[2.6]노네인, 2-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 6-옥사-2-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,7-다이옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3,9-다이옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥테인, 7-옥사-2-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 9-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 6-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.2]노네인, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵테인, 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린 1,1-다이옥사이드, 1,4-싸이아제페인, 1,4-싸이아제페인 1,1-다이옥사이드, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, 3-싸이아-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인, 3-싸이아-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 3,3-다이옥사이드, 3-싸이아-7-아자바이사이클로[3.3.1]노네인 3,3-다이옥사이드, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, 2-싸이아-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.4]옥테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 2,2-다이옥사이드, 2-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인 및 헥사하이드로-1*H*-싸이에노[3,4-c]피롤 2,2-다이옥사이드에서 선택되는, 화합물.

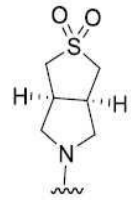
[0978] 구현예 408. 구현예 407에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 모폴린인, 화합물.

[0979] 구현예 409. 구현예 401 내지 408 중 어느 하나에 있어서, R^{36}에 대한 부착 지점은 헤테로고리의 질소 원자인, 화합물.

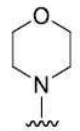
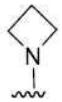
[0980] 구현예 410. 구현예 409에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시,C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,

[0981] 

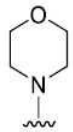
[0982]  및



[0983] 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[0984] 구현예 411. 구현예 410에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 각각 치환된,  또는  인, 화합물.

[0985] 구현예 412. 구현예 410에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

[0986] 구현예 413. 구현예 410에 있어서, R^{36}은 할로, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시 및 C_2-C_3 알카이닐에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된  인, 화합물.

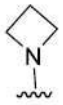
[0987] 구현예 414. 구현예 401 내지 413 중 어느 하나에 있어서, R^{36}의 4-10원 헤테로고리는 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록시, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$에서 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

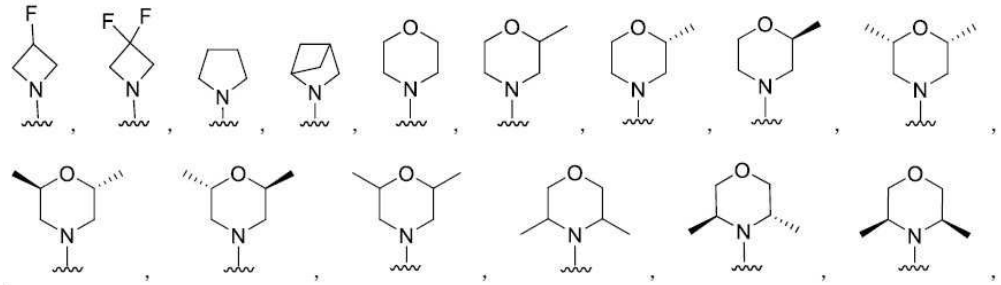
[0988] 구현예 415. 구현예 401 내지 413 중 어느 하나에 있어서, R^{36}의 4-10원 헤테로고리는 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록시, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

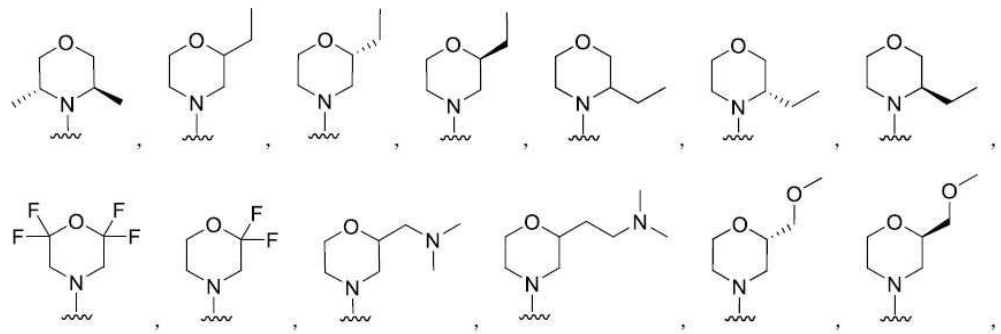
[0989] 구현예 416. 구현예 401 내지 413 중 어느 하나에 있어서, R^{36}의 4-10원 헤테로고리는 플루오로 및 메틸에서 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

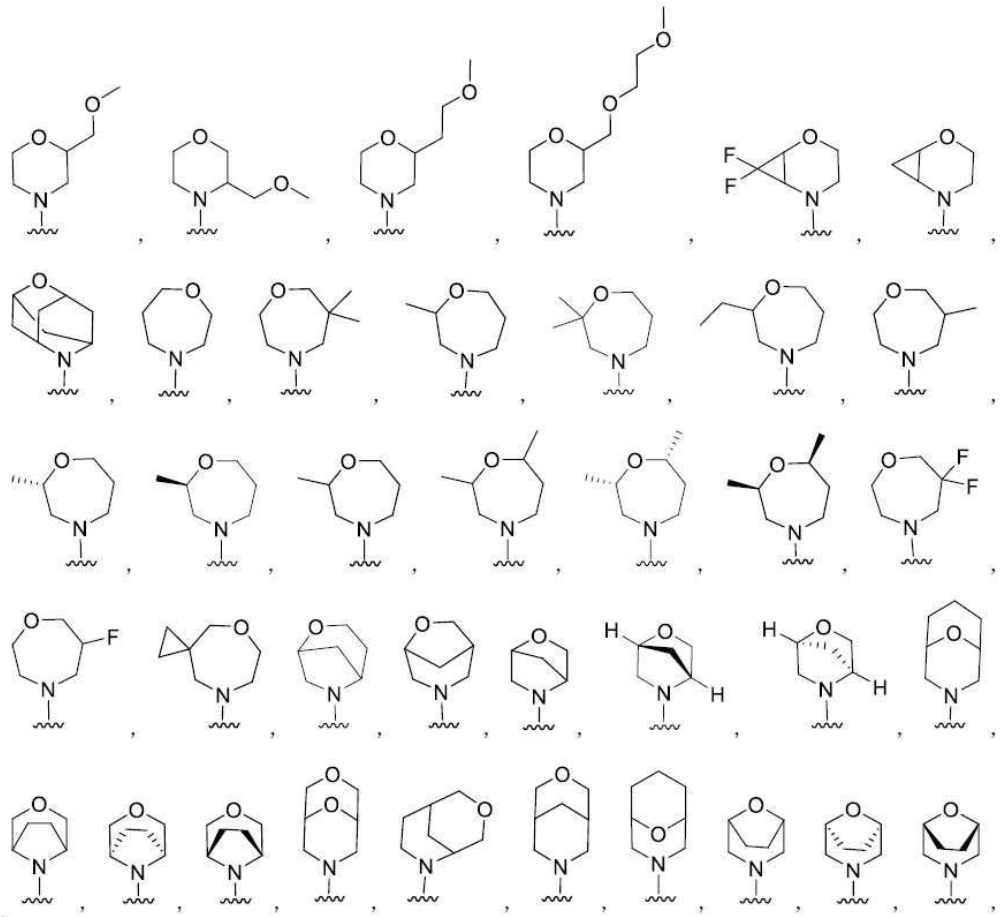
[0990] 구현예 417. 구현예 401 내지 413 중 어느 하나에 있어서, R^{36}의 4-10원 헤테로고리는 0, 1 또는 2개 경우의 플루오로로 치환되는, 화합물.

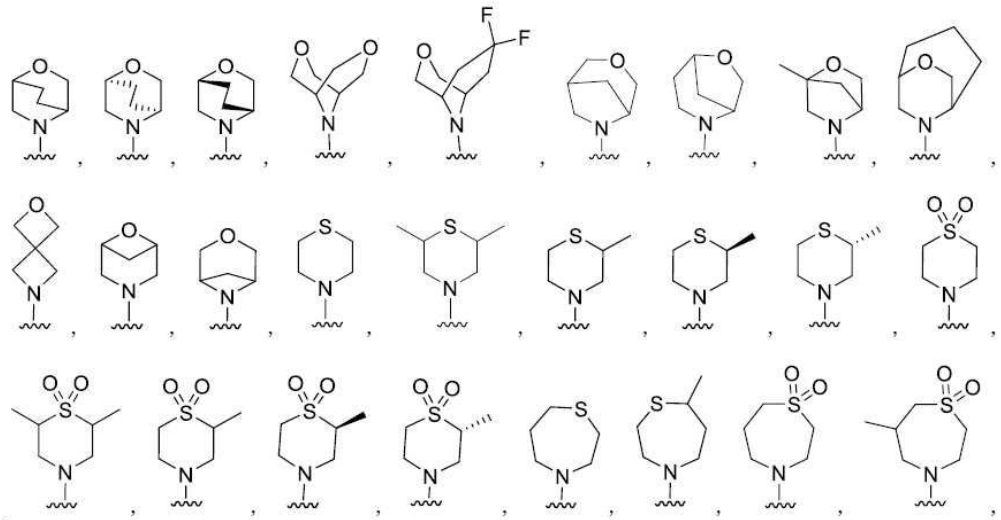
[0991] 구현예 418. 구현예 401 내지 413 중 어느 하나에 있어서, R^{36}의 4-10원 헤테로고리는 비치환되는, 화합물.

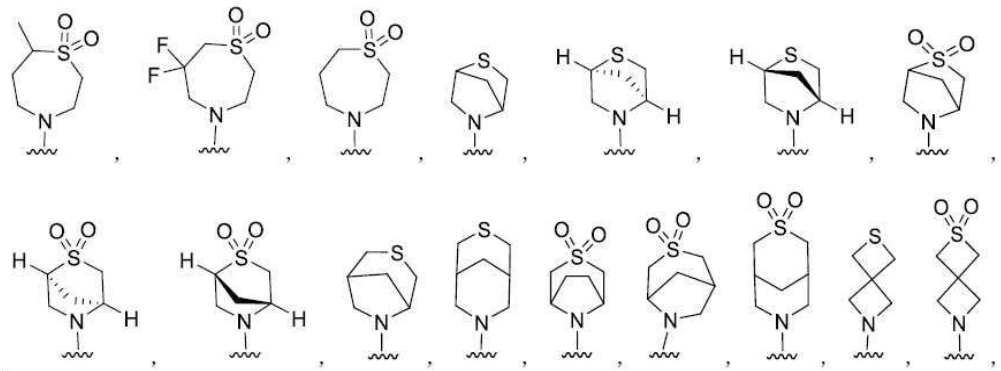
[0992] 구현예 419. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은  ,

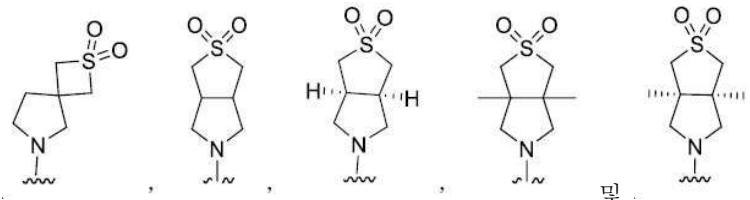
[0993] 

[0994] 

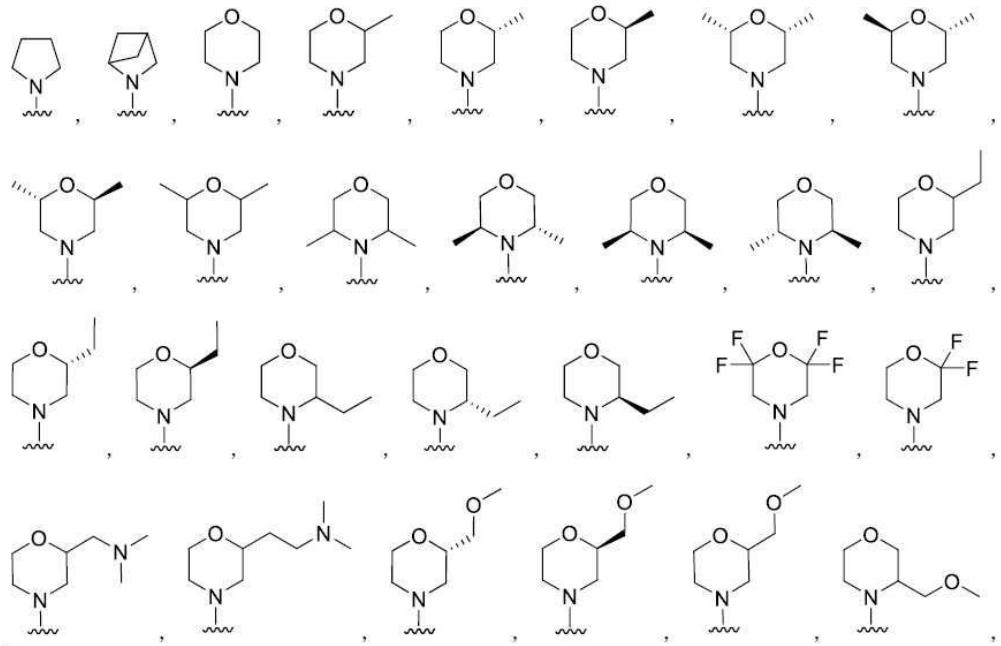
[0995] 

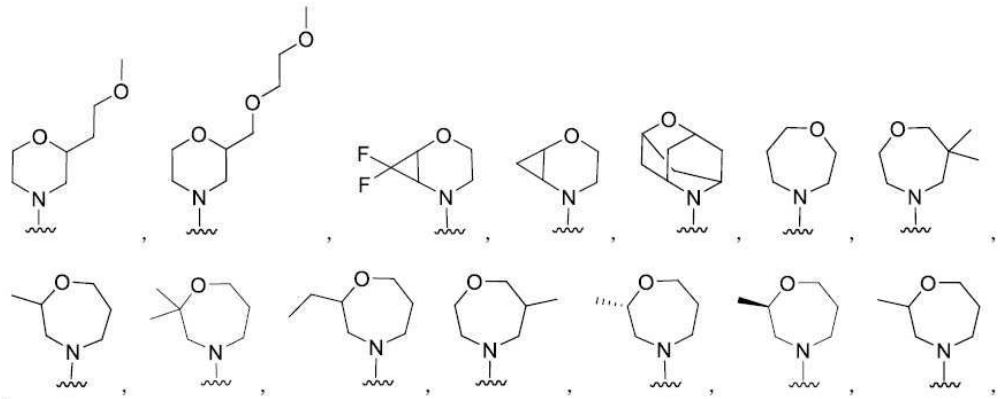
[0996] 

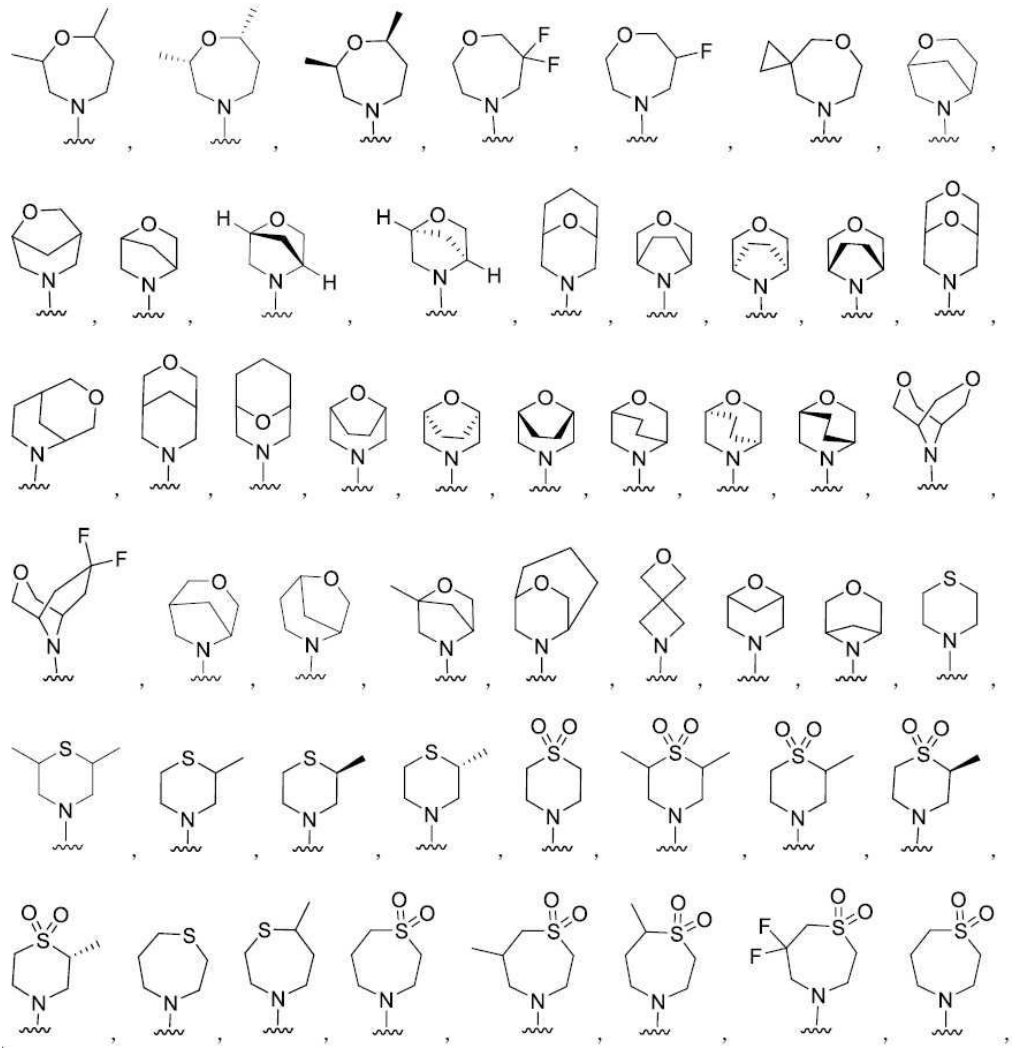
[0997] 

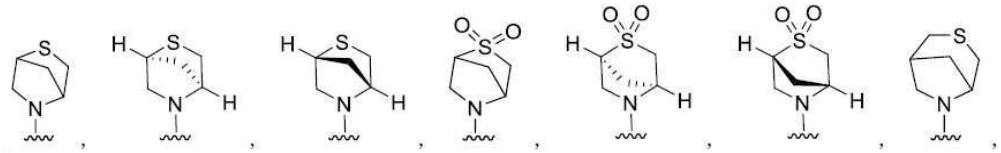
[0998] 
로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

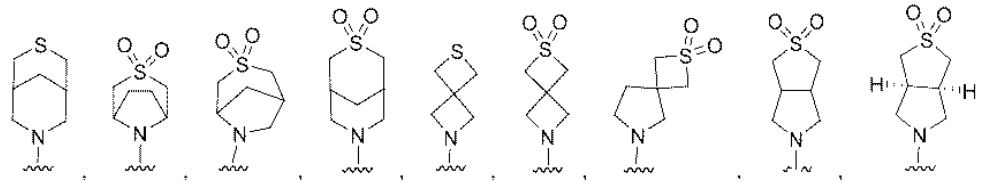
[0999] 구현예 420. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은  ,

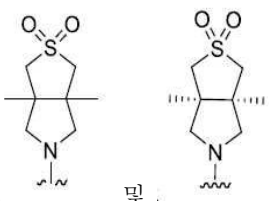
[1000] 

[1001] 

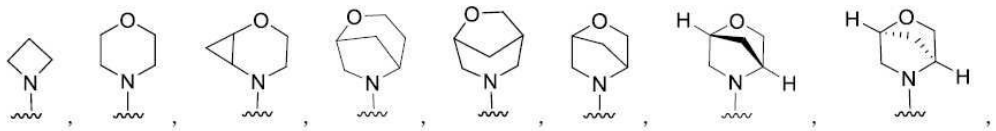
[1002] 

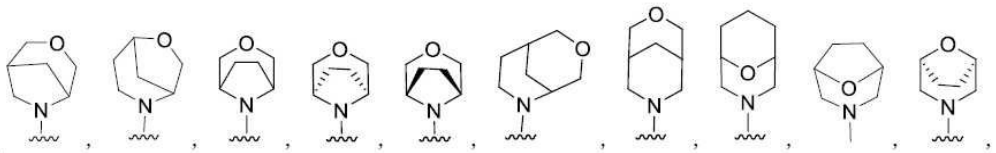
[1003] 

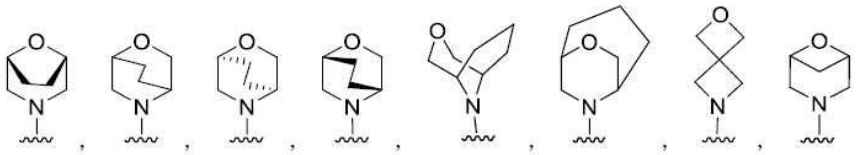
[1004] 

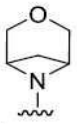
[1005]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

[1006] 구현예 421. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 비치환된

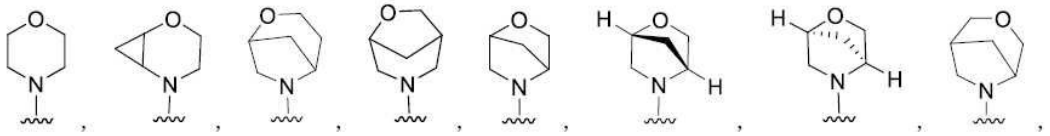


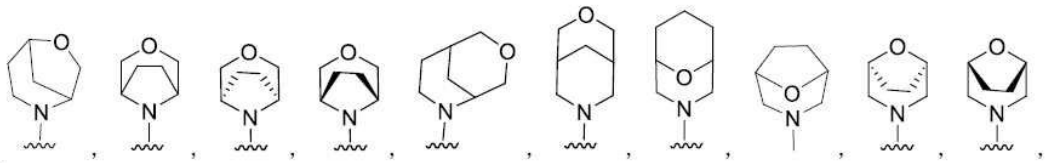
[1007] 

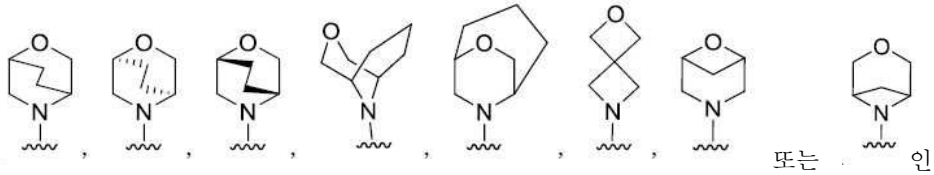
[1008]  또는

[1009]  인, 화합물.

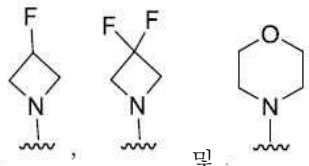
[1010] 구현예 422. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 비치환된

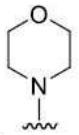


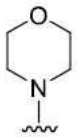
[1011] 

[1012]  또는 인, 화합물.

[1013] 구현예 423. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은  ,

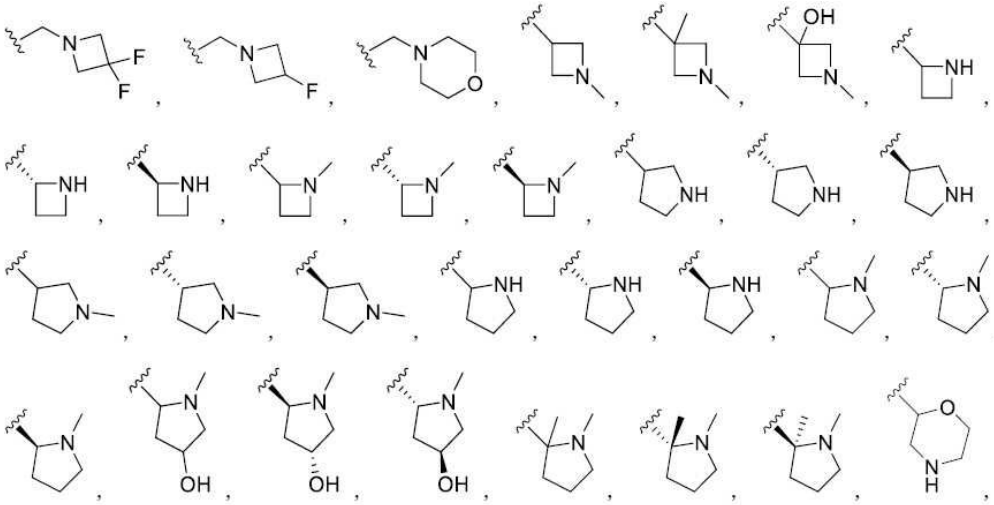
[1014]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

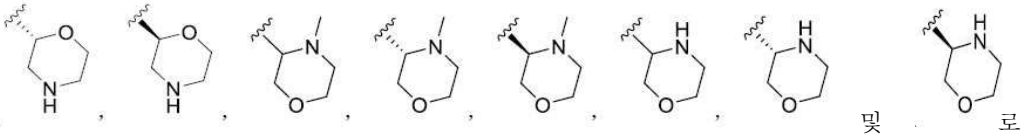
[1015] 구현예 424. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 비치환된  또는 비치환된  인, 화합물.

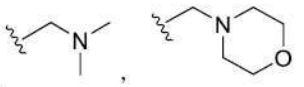
[1016] 구현예 425. 구현예 401 내지 410 중 어느 하나에 있어서, R^{36}은 비치환된  인, 화합물.

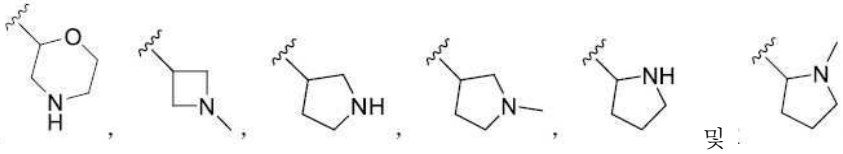
[1017] 구현예 426. 구현예 401 내지 425 중 어느 하나에 있어서, p는 1인, 화합물.

[1018] 구현예 427. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 370 중 어느 하나에 있어서, R^{31}은  ,

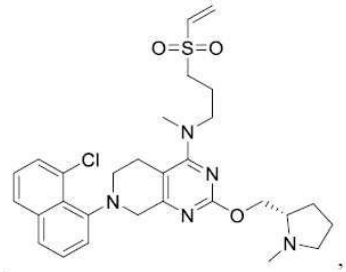
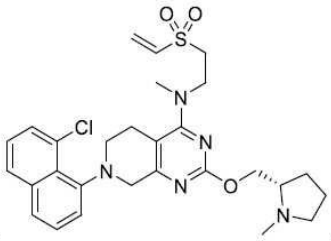
[1019] 

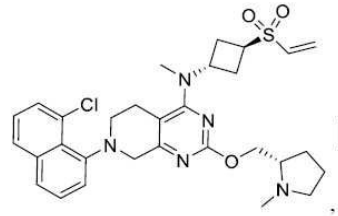
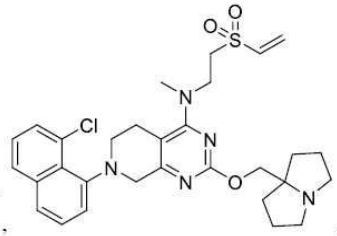
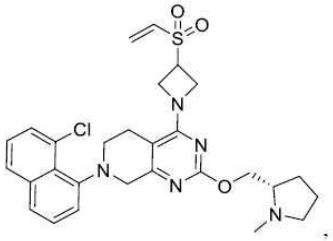
[1020]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

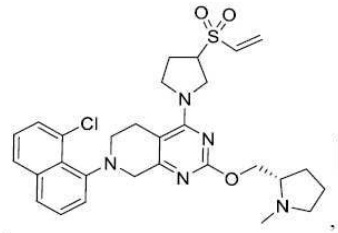
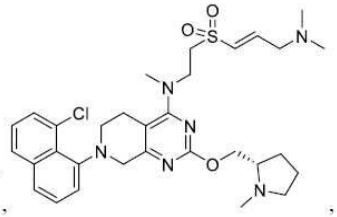
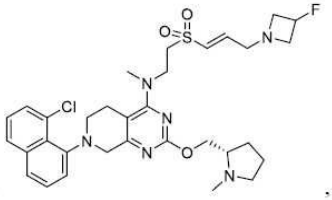
[1021] 구현예 428. 구현예 1 내지 61, 63, 66 내지 84, 86 내지 114, 116 내지 332 및 334 내지 370 중 어느 하나에 있어서, R^{31}은  ,

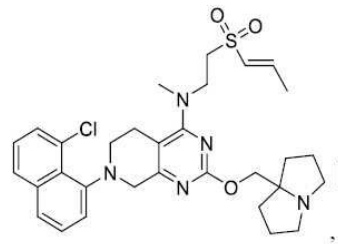
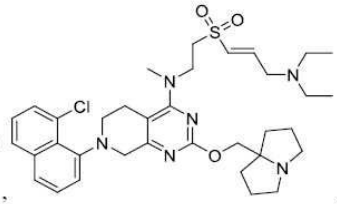
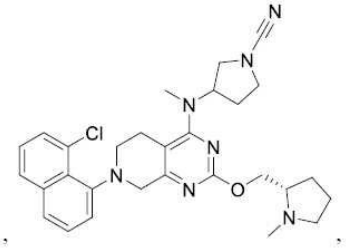
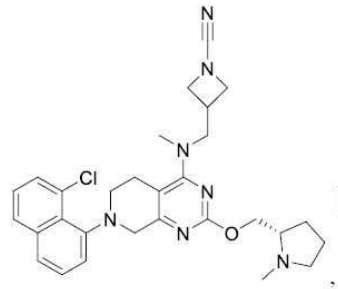
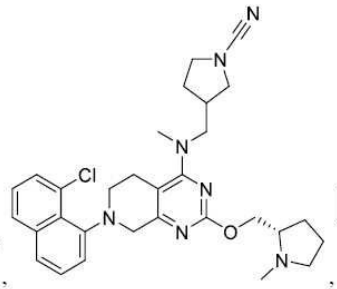
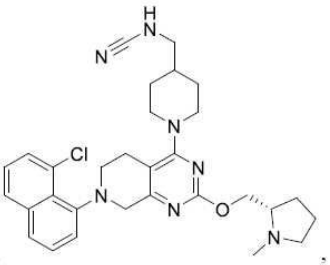
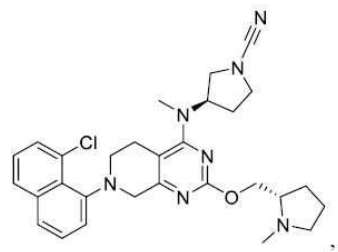
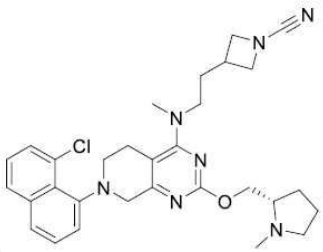
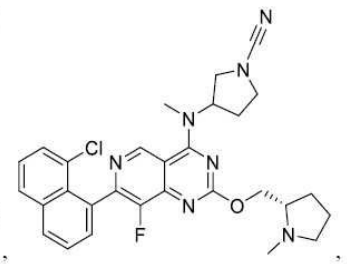
[1022]  및 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물.

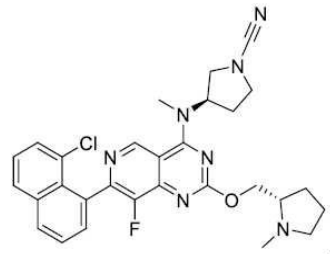
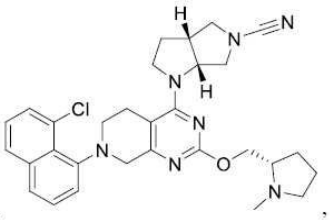
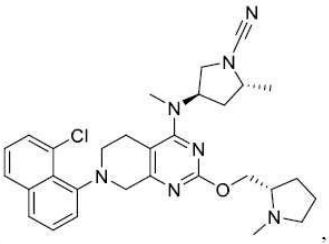
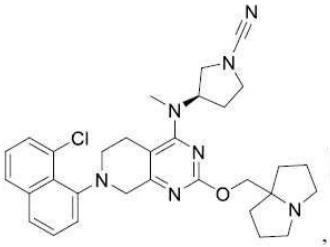
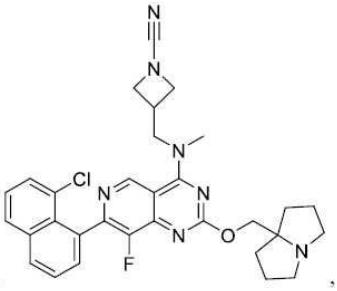
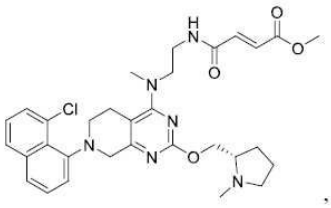
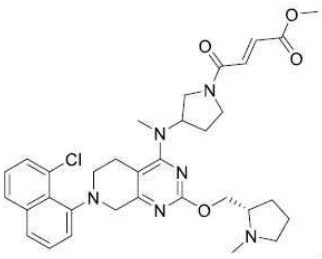
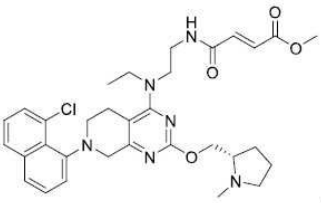
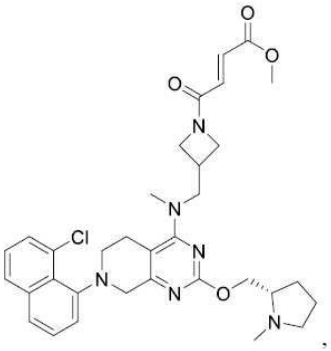
[1023] 구현예 429. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

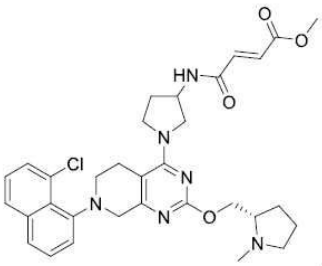
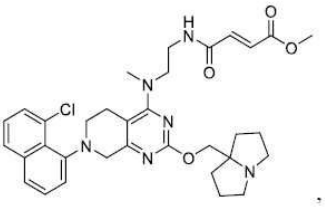
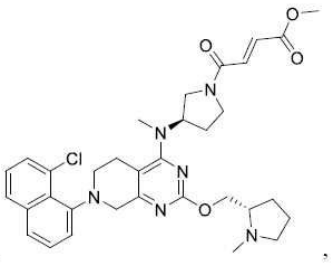
[1024]  ,  ,

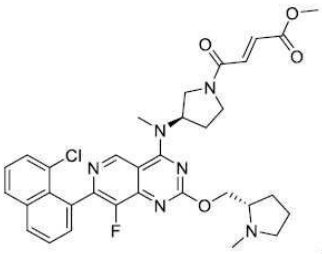
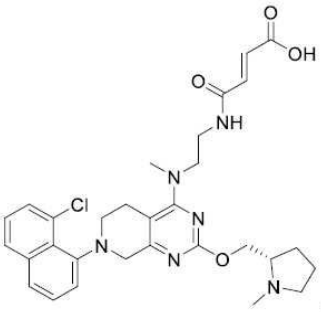
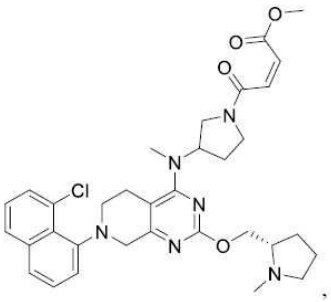
[1025]  ,  ,  ,

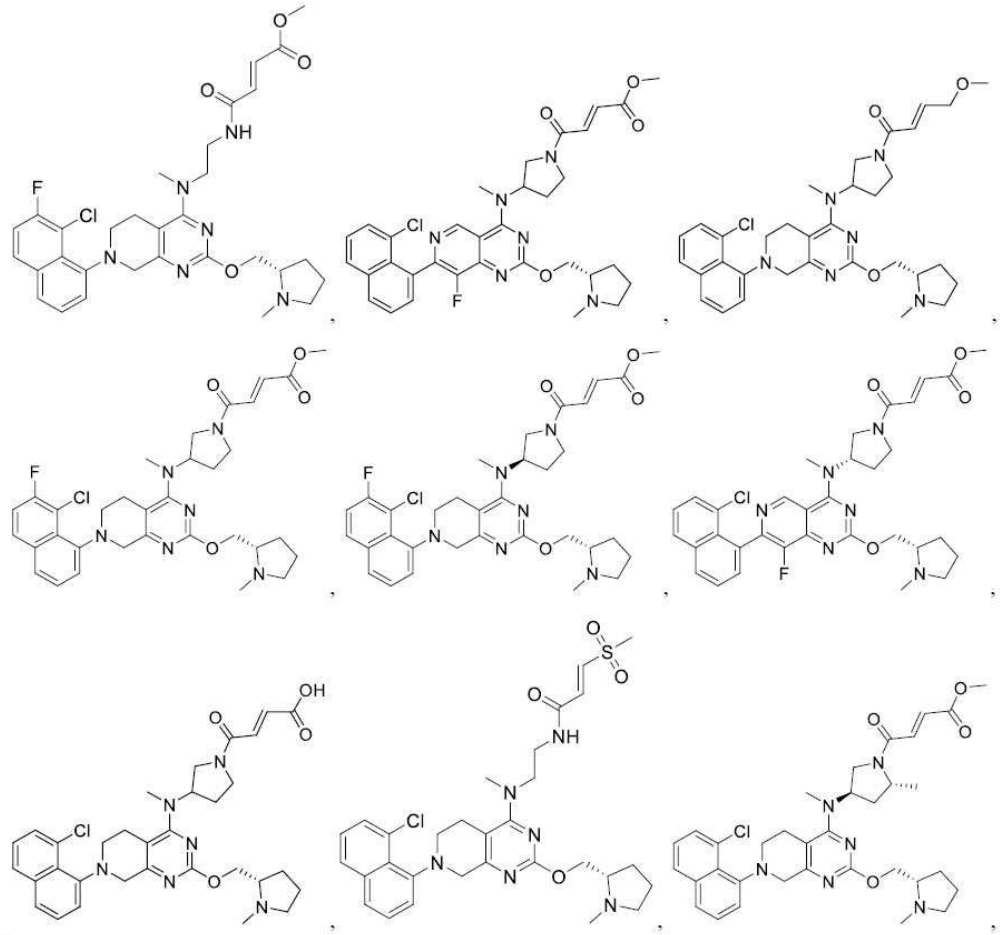
[1026]  ,  ,  ,

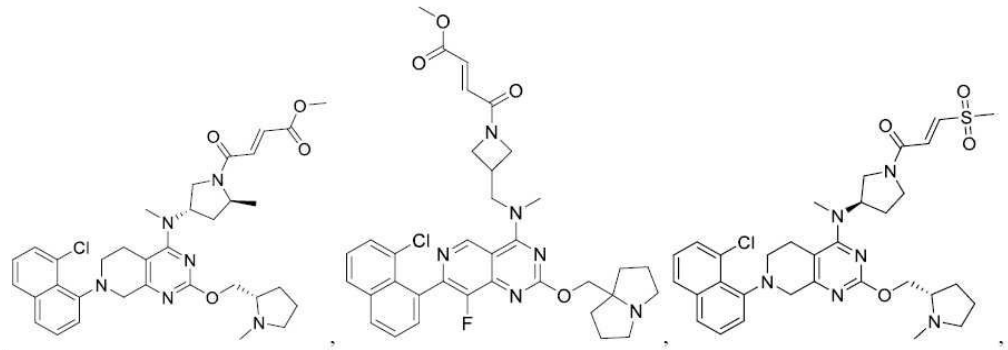
[1027]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

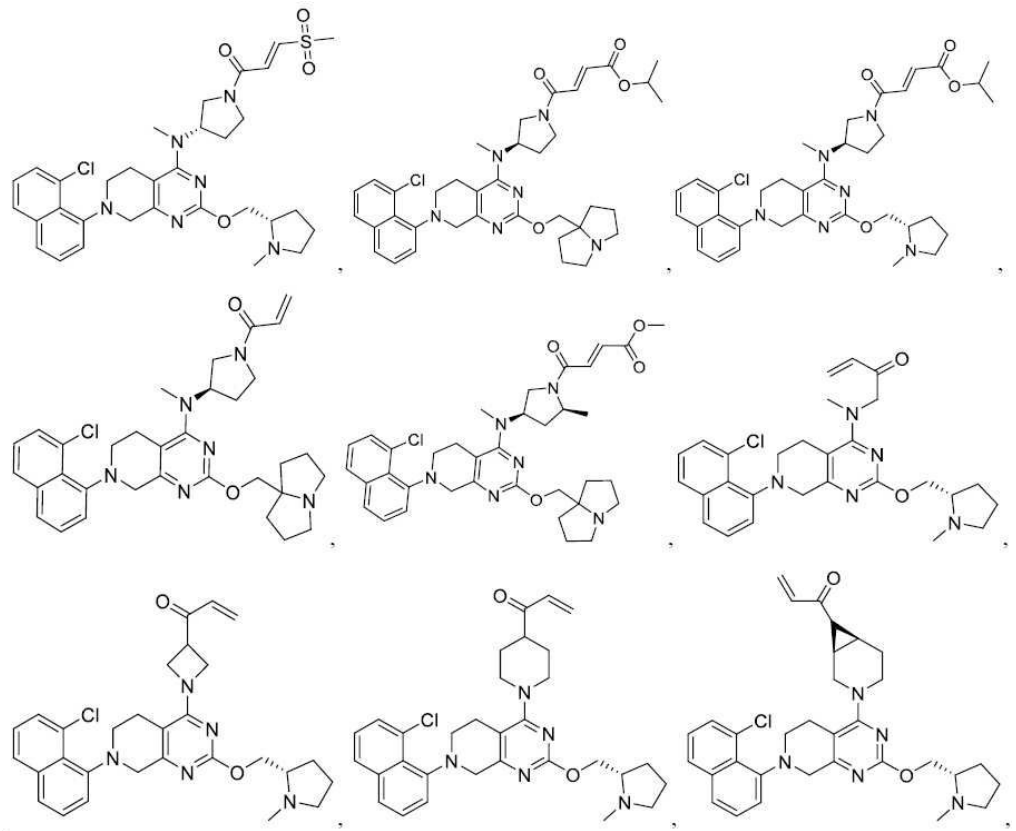
[1028]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

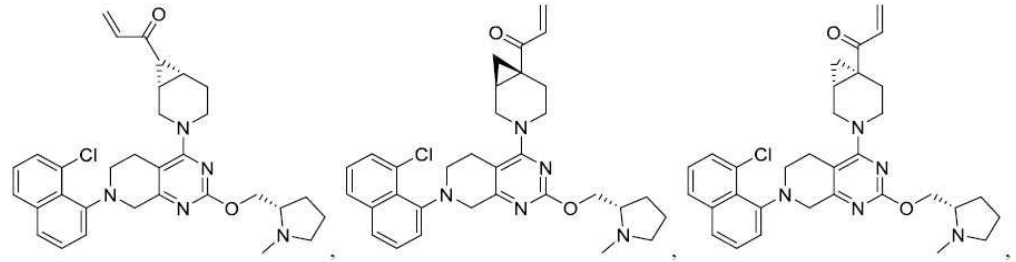
[1029]  ,  ,  ,

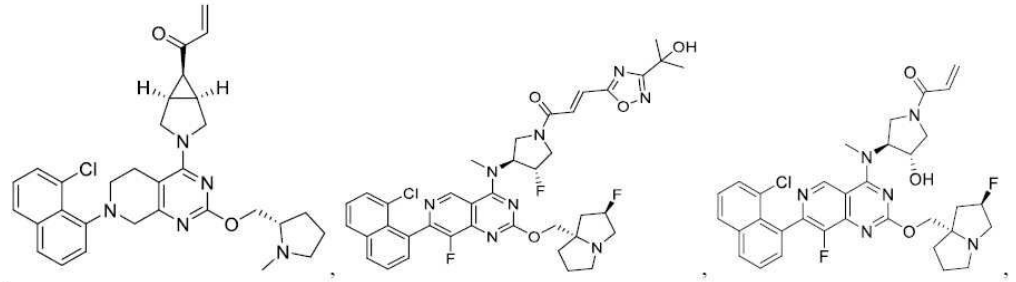
[1030]  ,  ,  ,

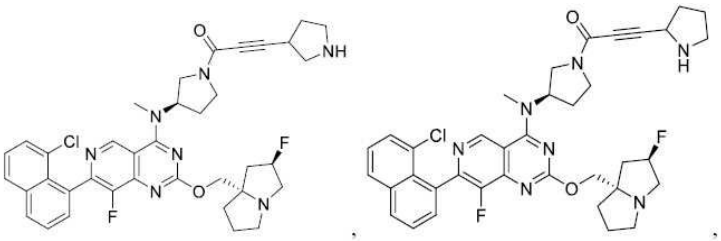
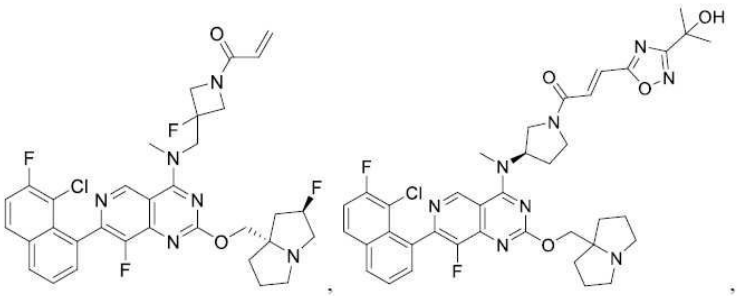
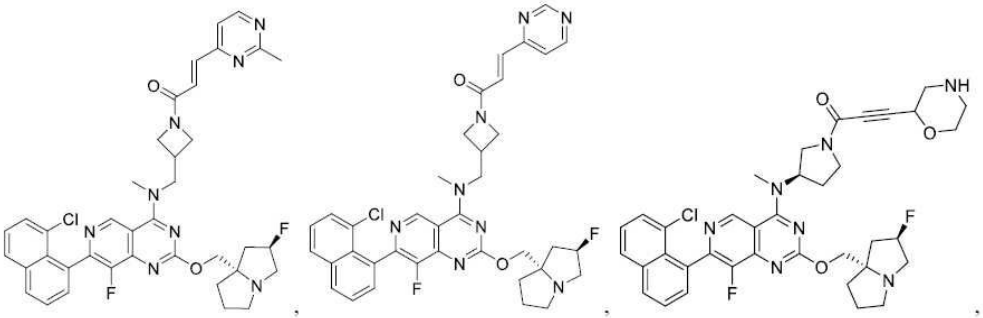
[1031] 

[1032] 

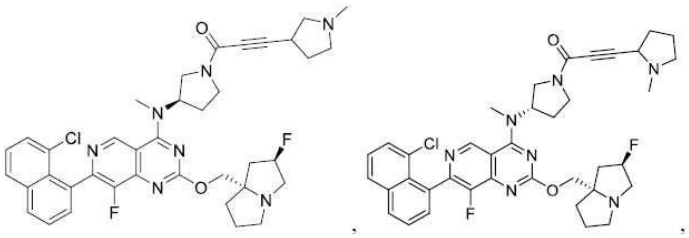
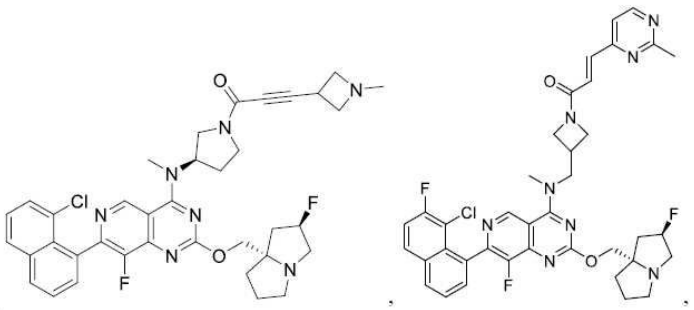
[1033] 

[1034] 

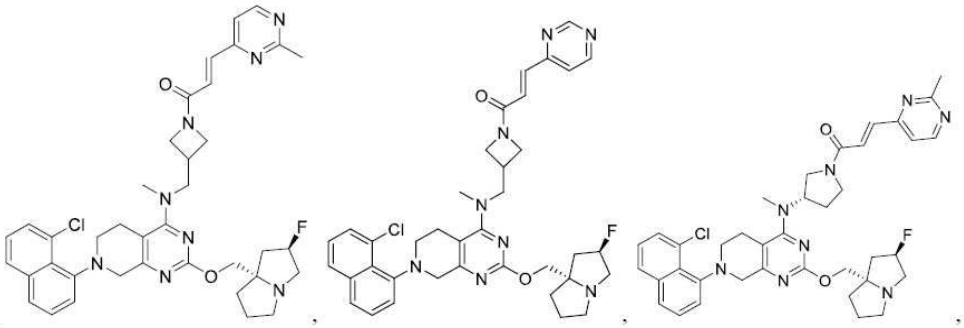
[1035] 

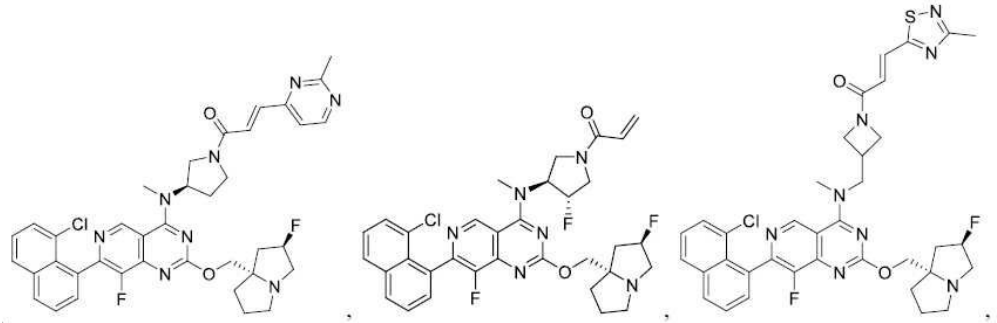
[1036]

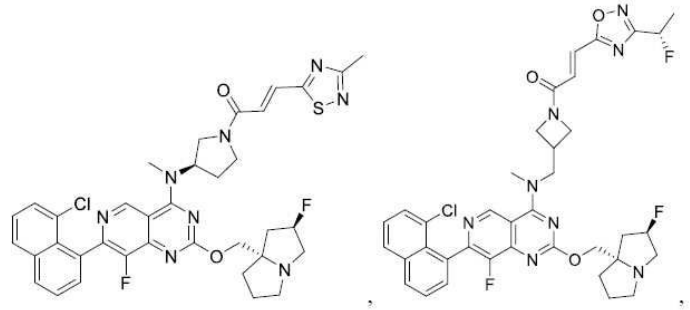



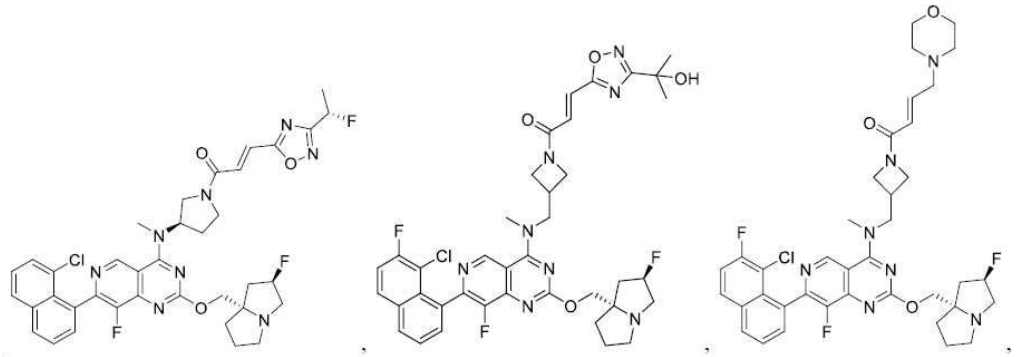
[1037]

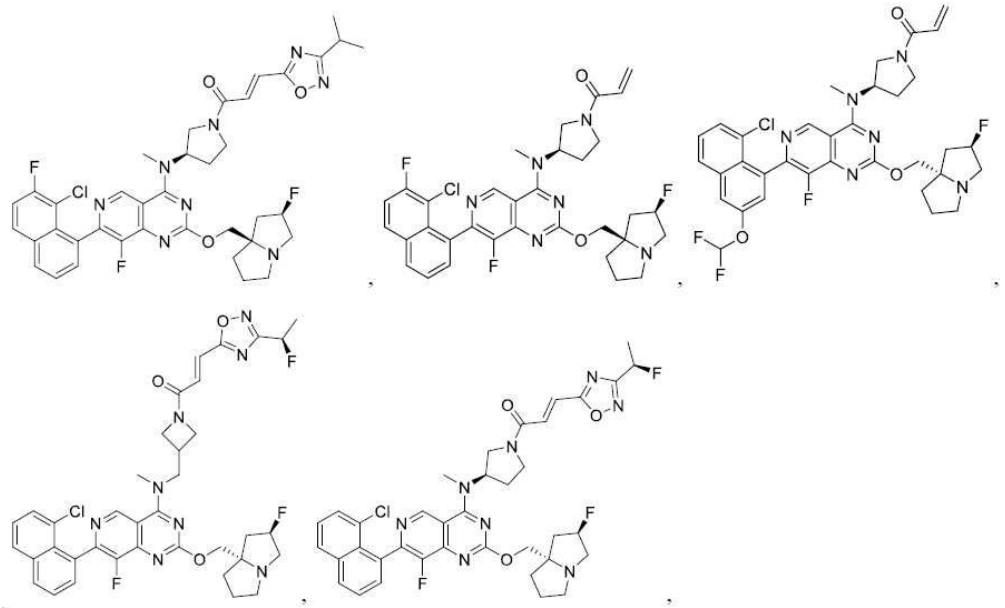


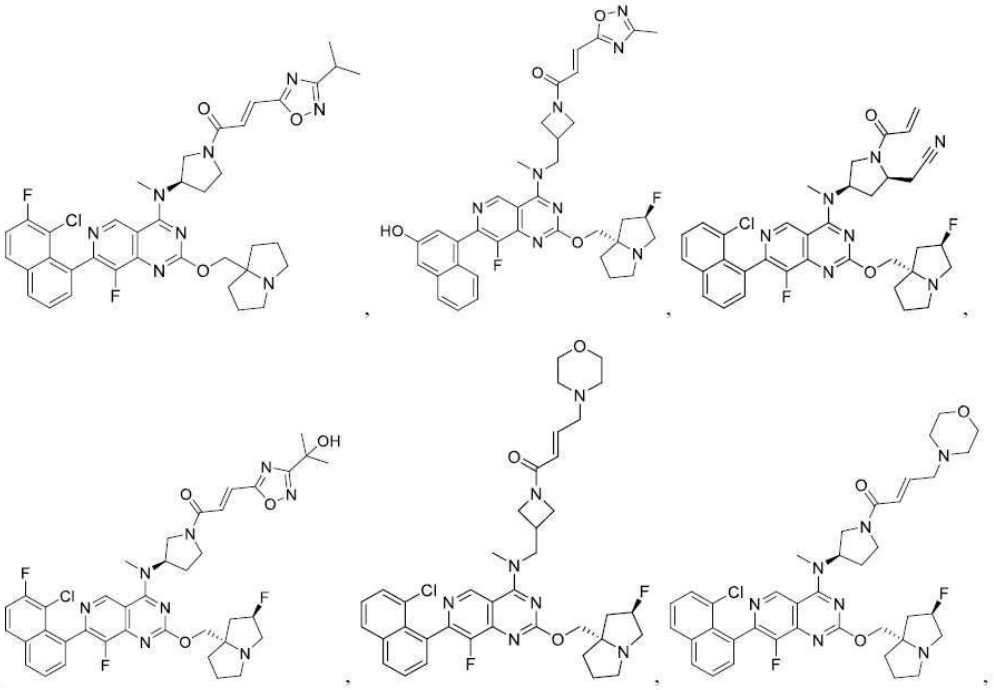
[1038]

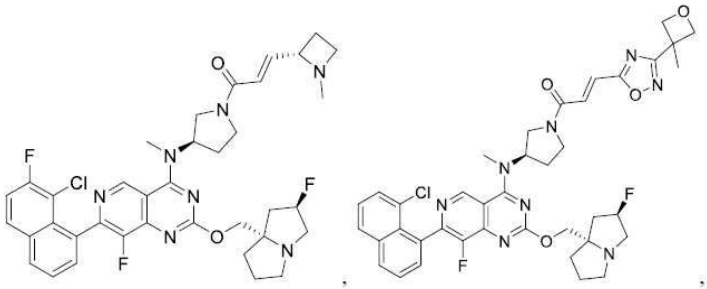
[1039] 

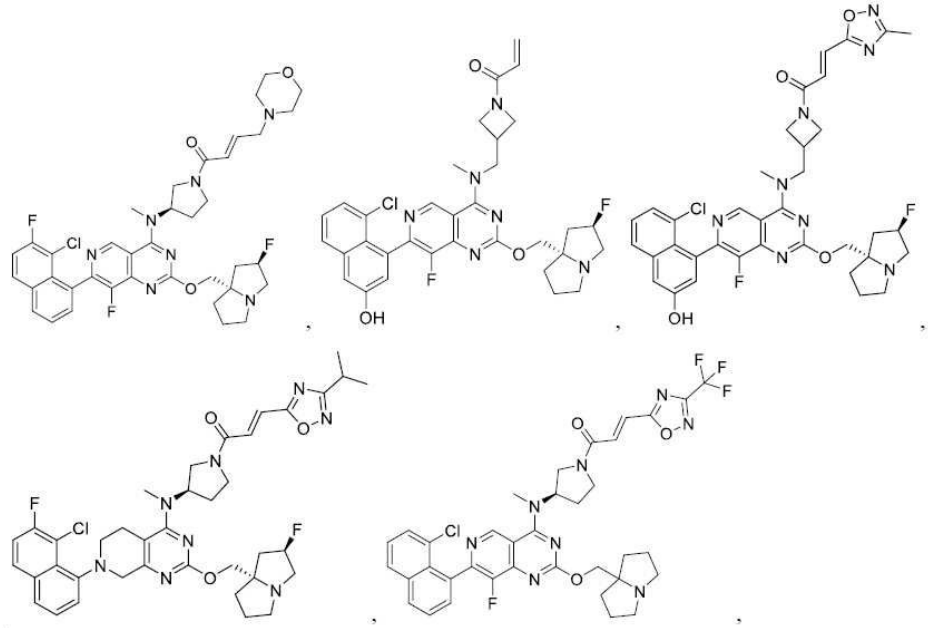


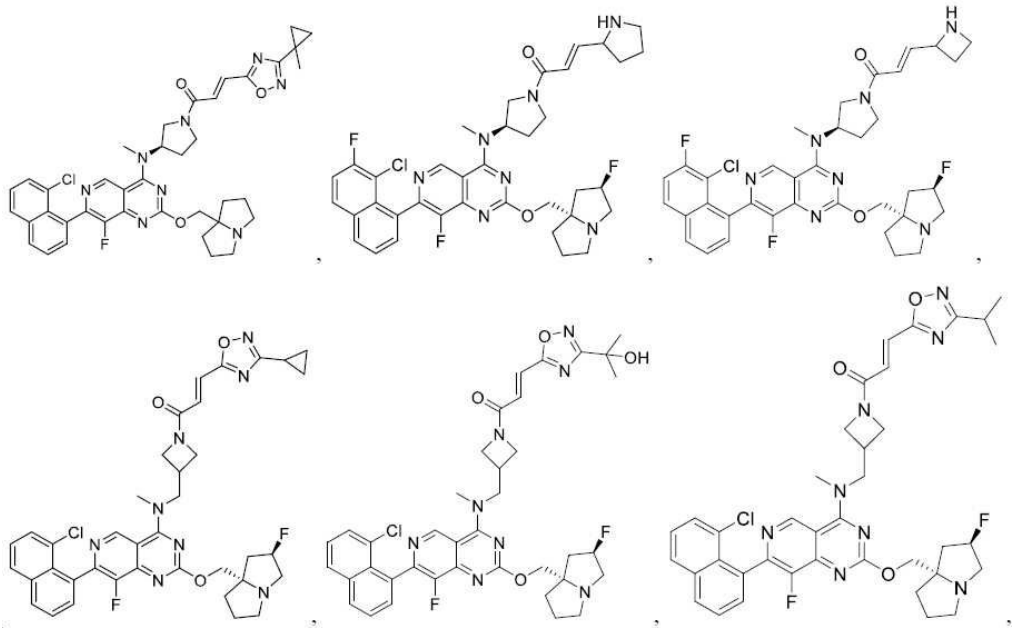
[1040] 

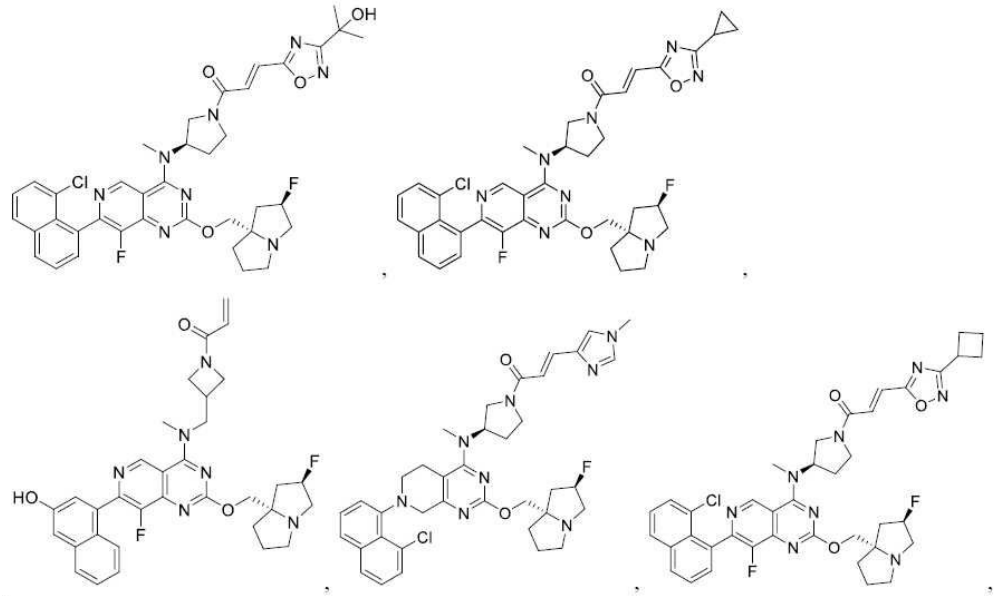
[1041] 

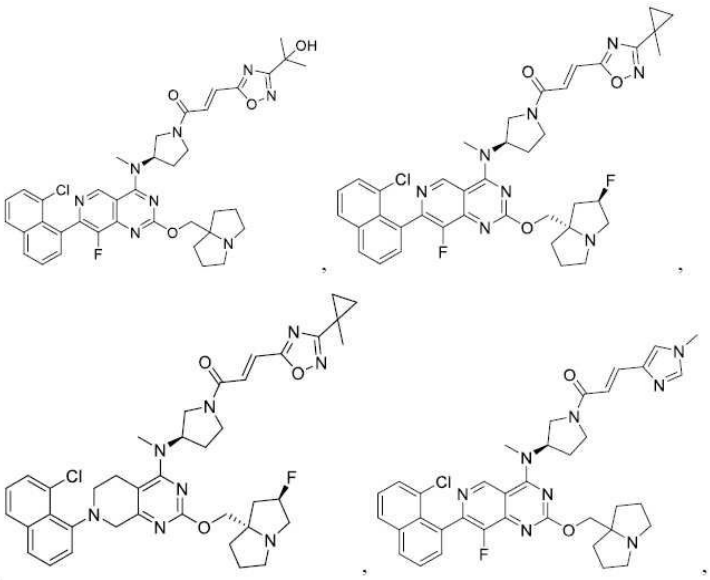
[1042] 

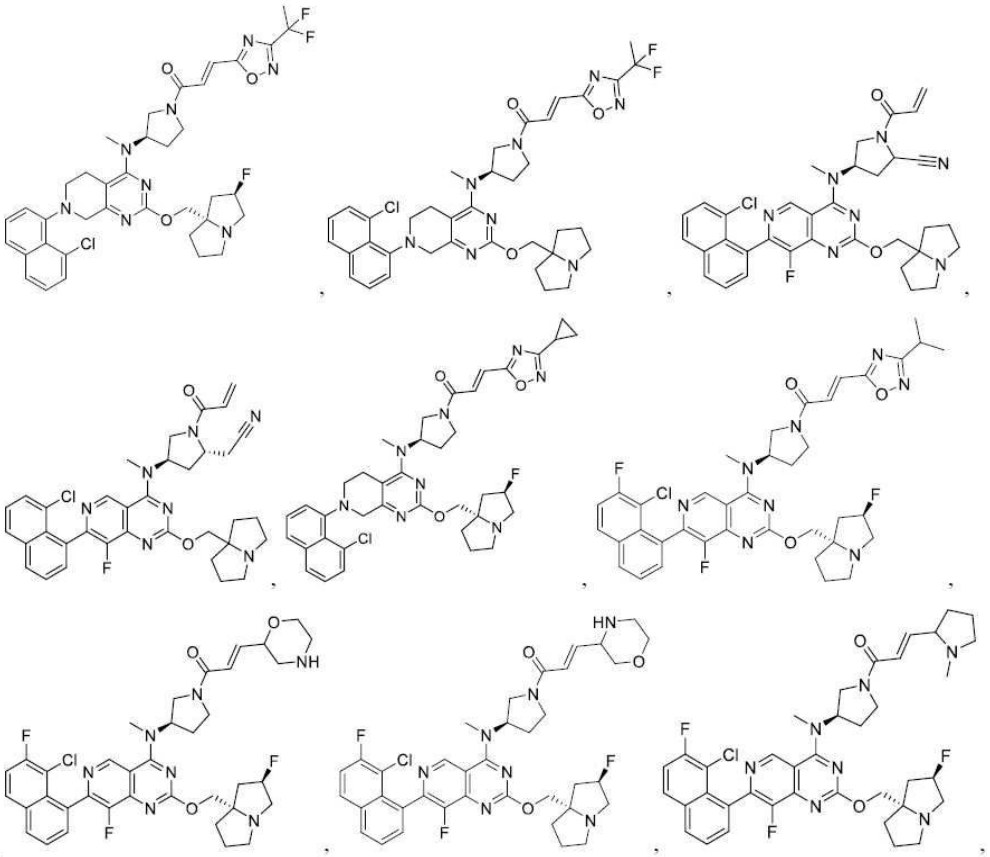
[1043] 

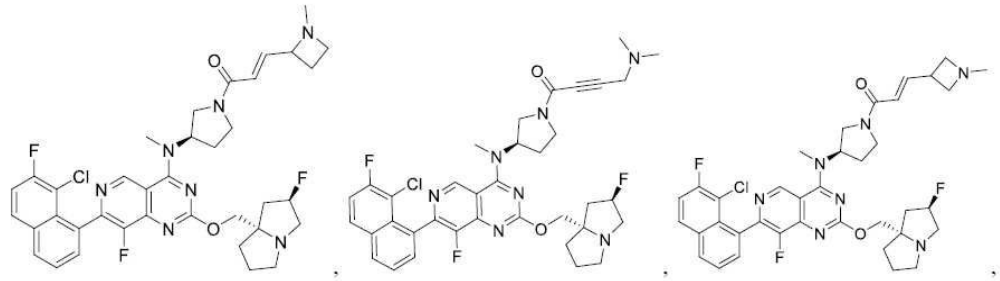
[1044] 

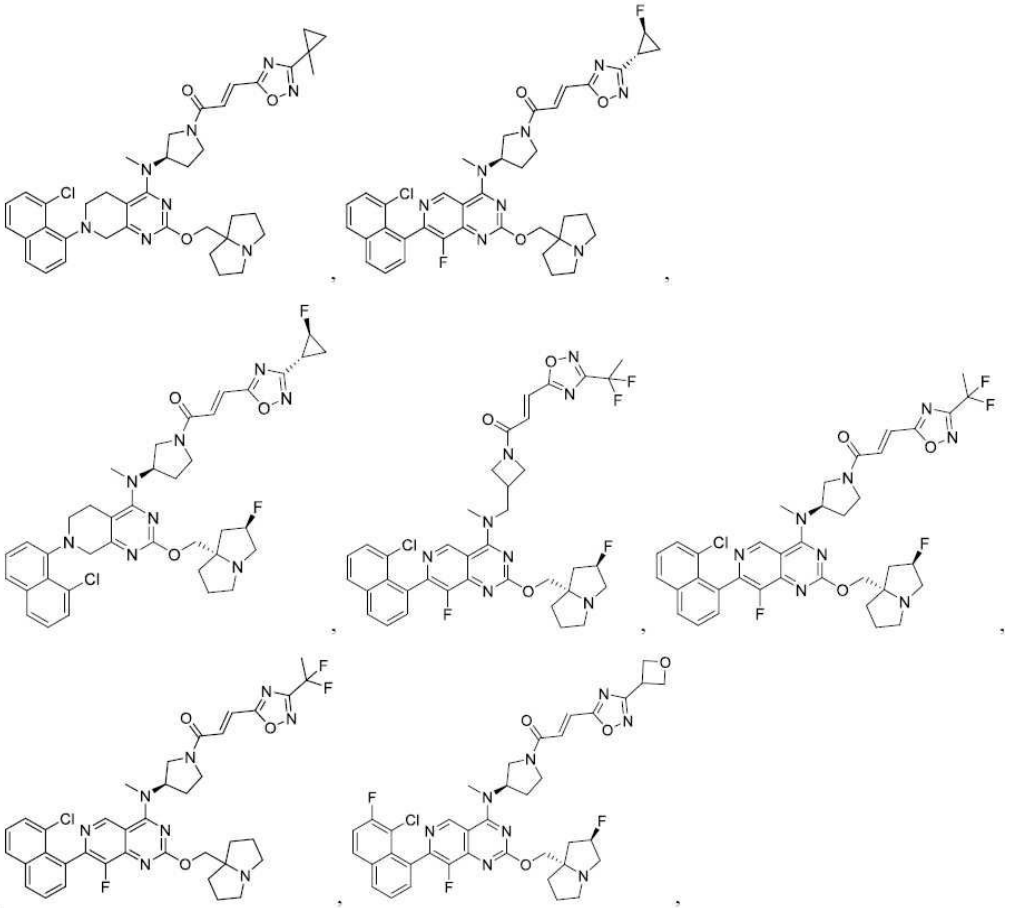
[1045] 

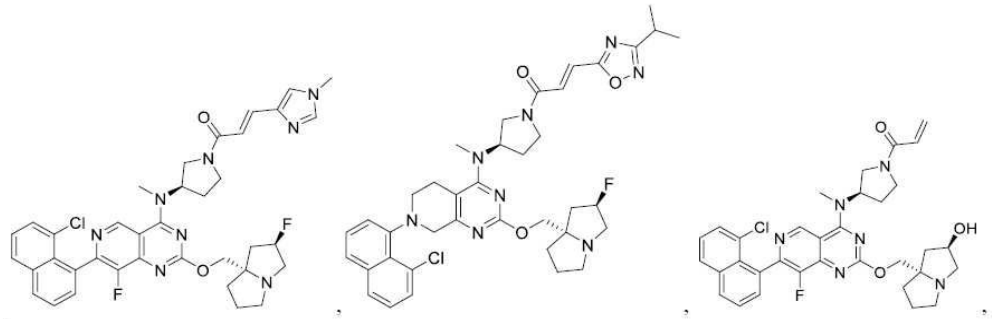
[1046] 

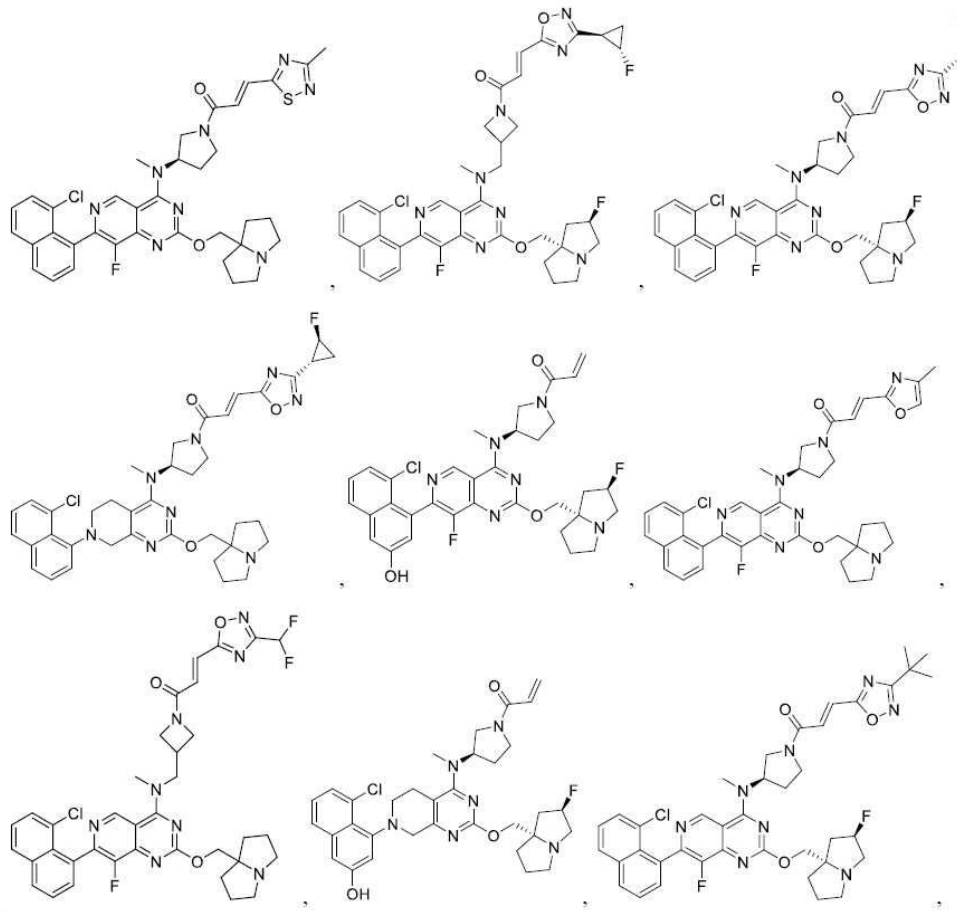
[1047] 

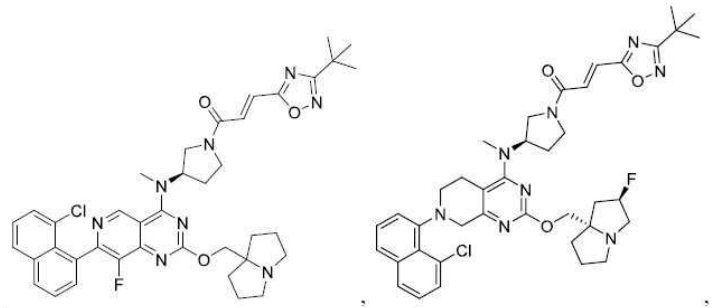
[1048] 

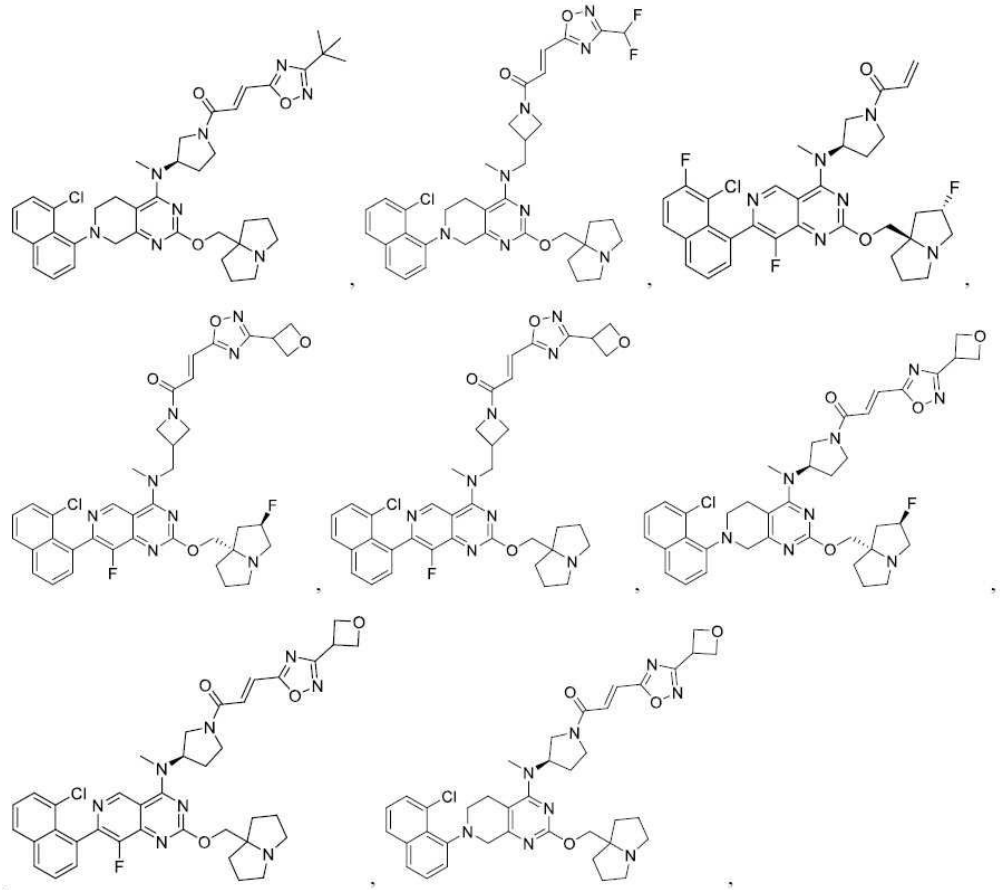
[1049] 

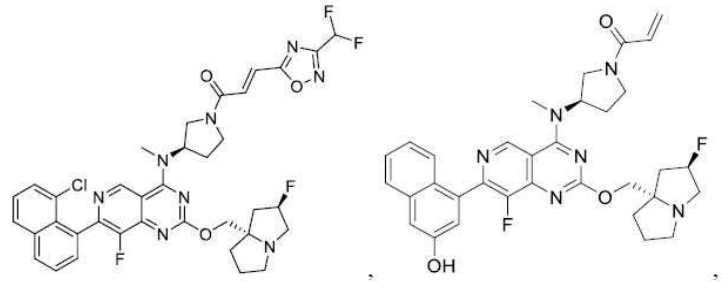
[1050] 

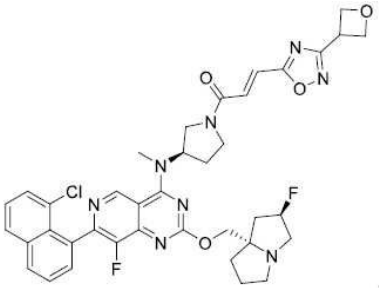
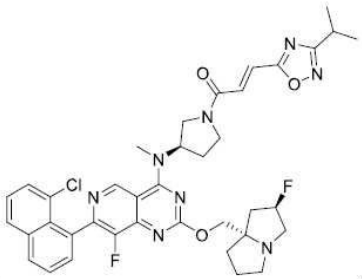
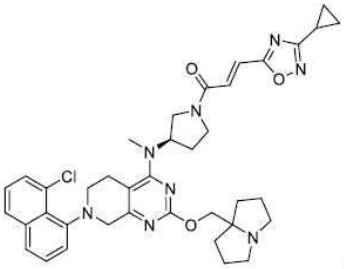
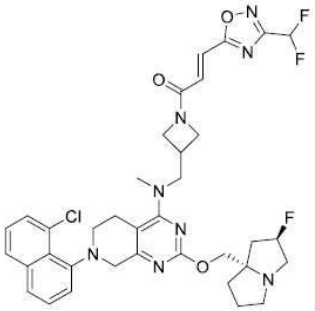
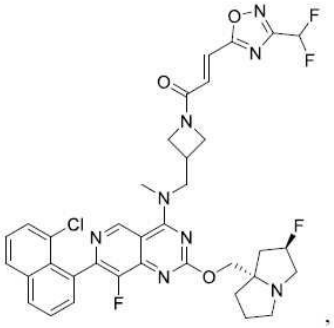
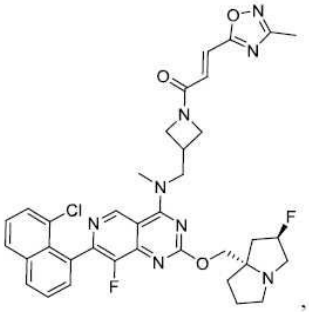
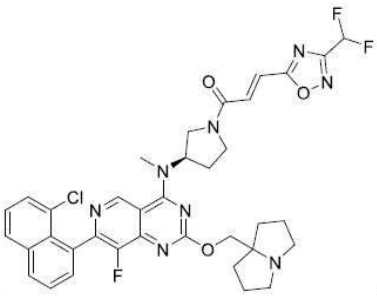
[1051] 

[1052] 

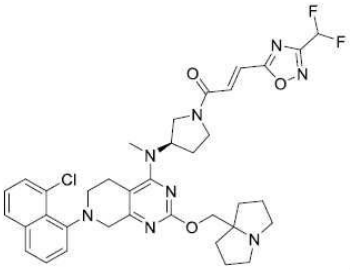
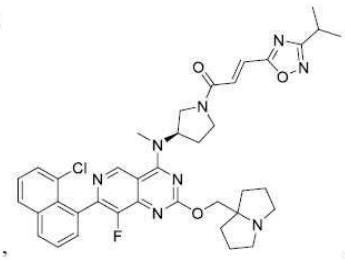
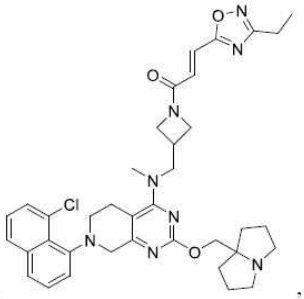
[1053] 

[1054] 

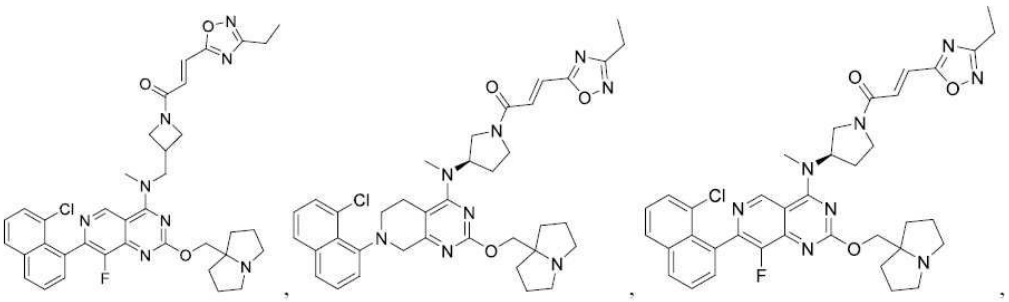
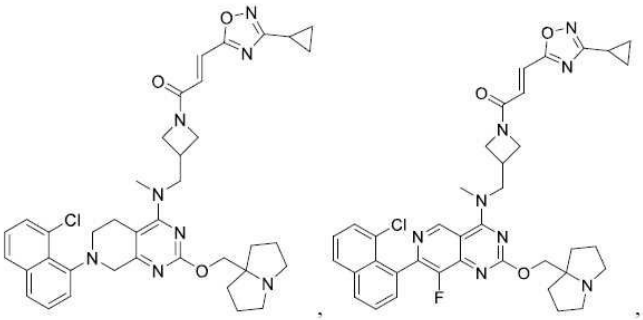
[1055] 


,

,

,

,

,

,

,

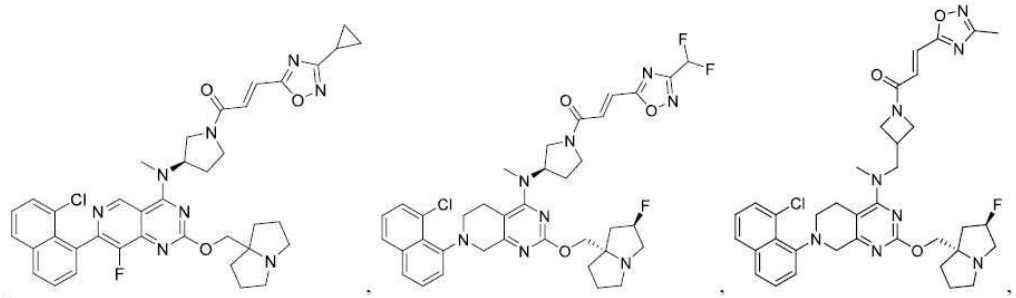
[1056]


,

,

,

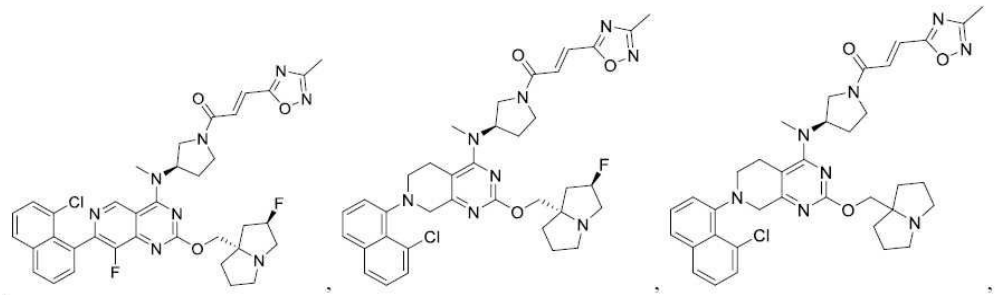
[1057]

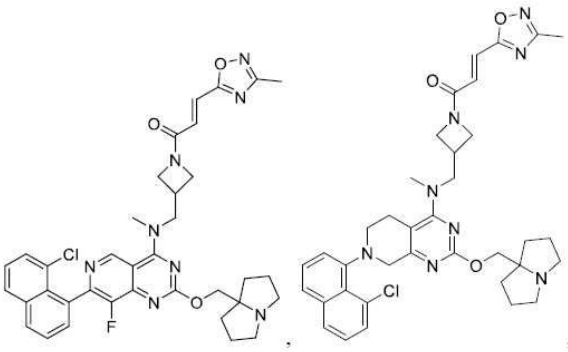



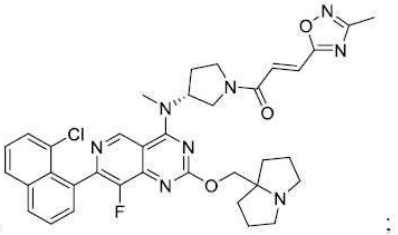
[1058]

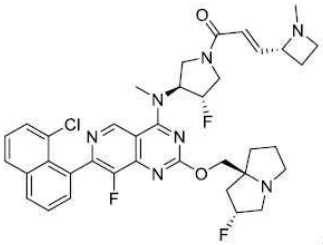
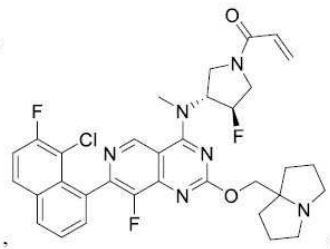
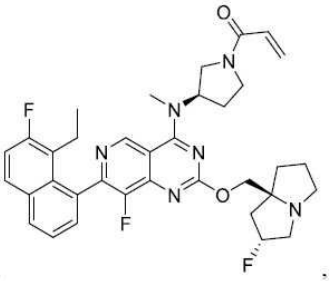


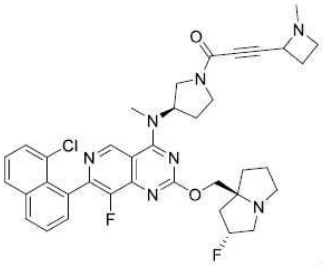
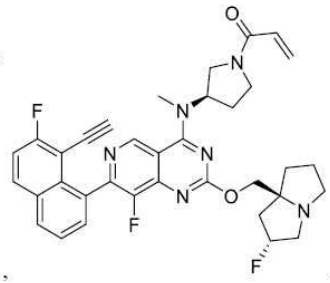
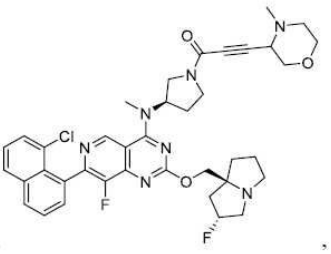
[1059]



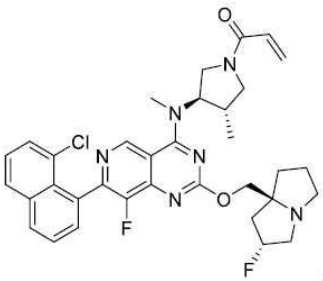
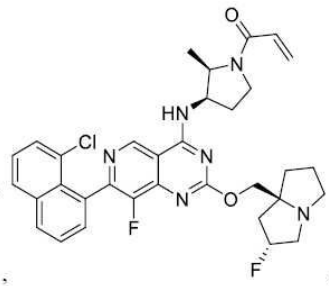
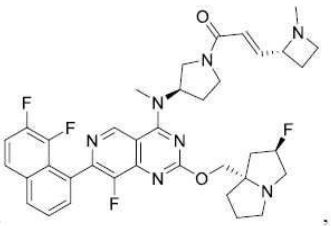

,

,

;

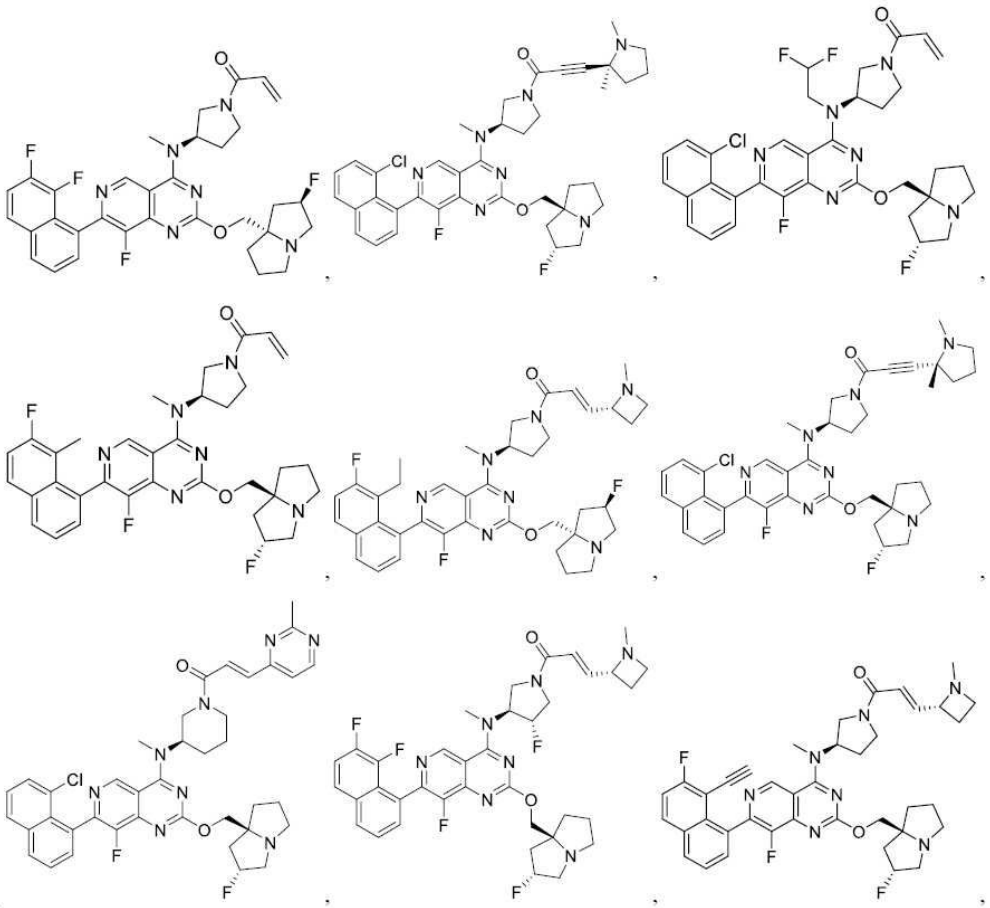

,

,

,

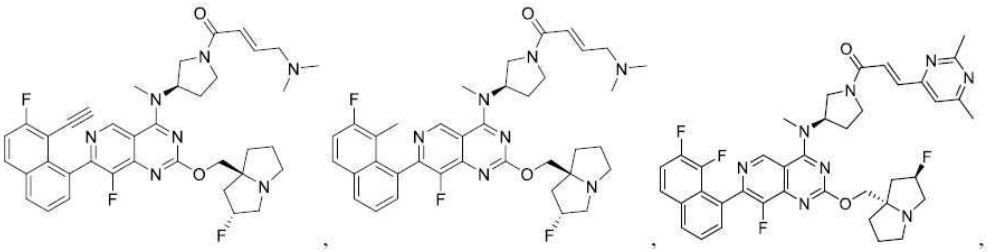

,

,

,

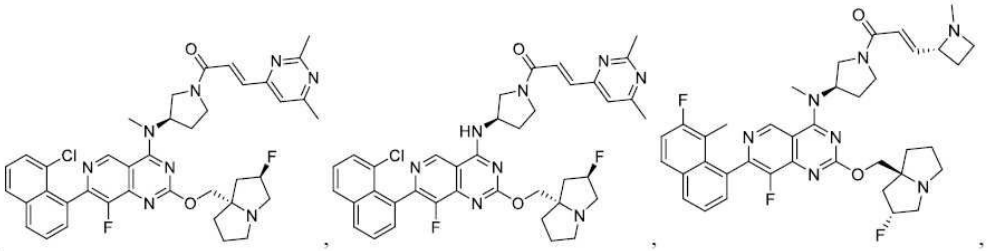
[1060]

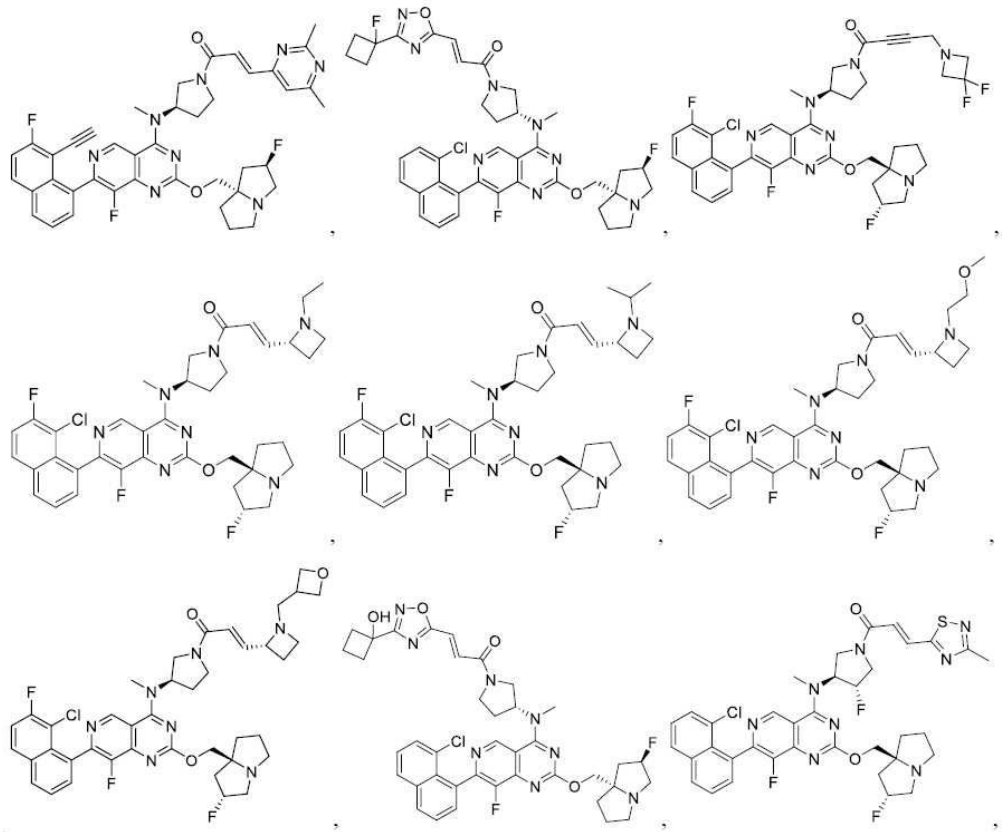

,

,

,

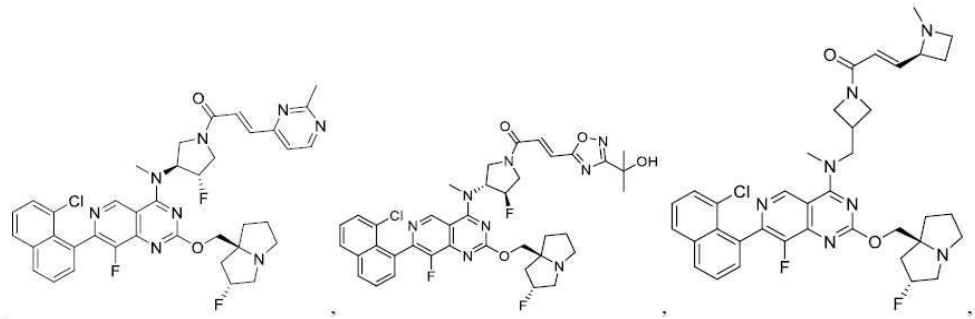
[1061]

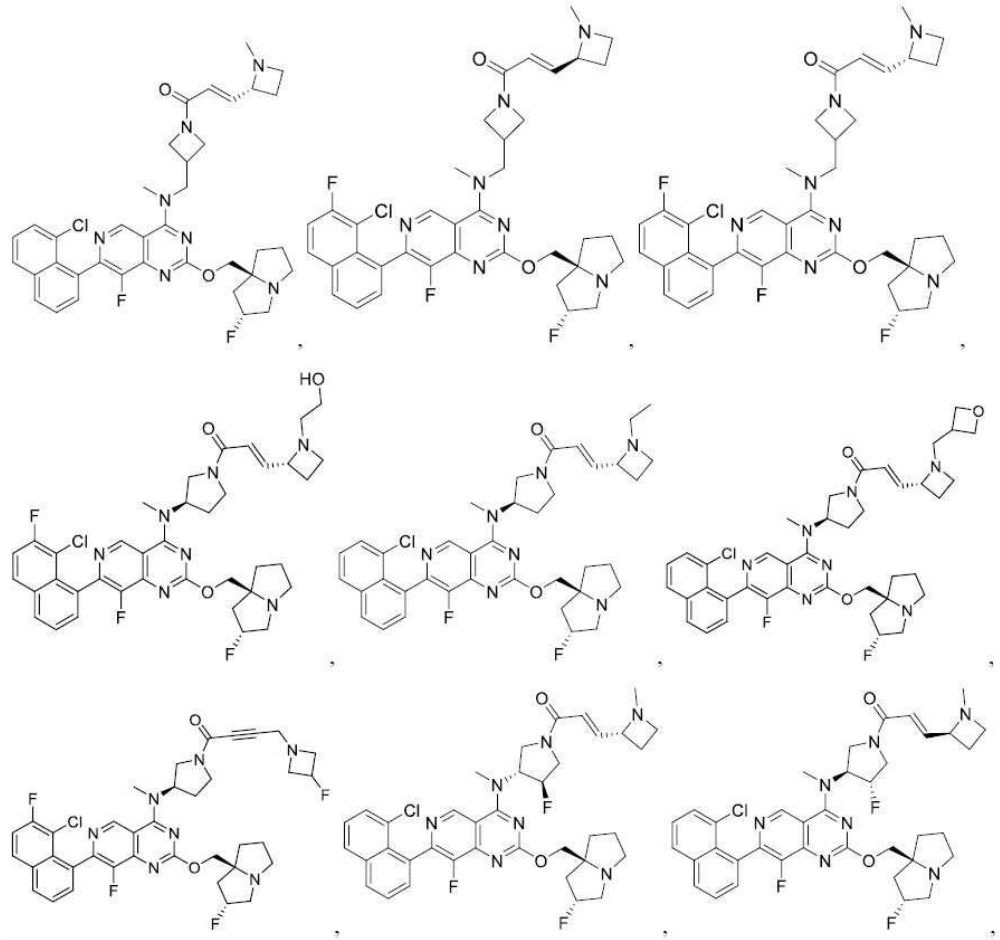
[1062] 

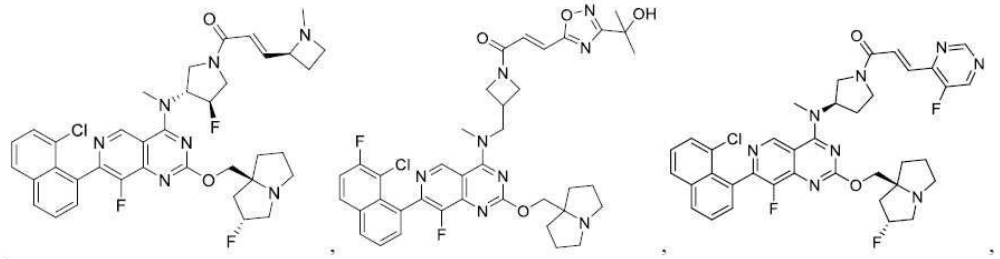
[1063] 

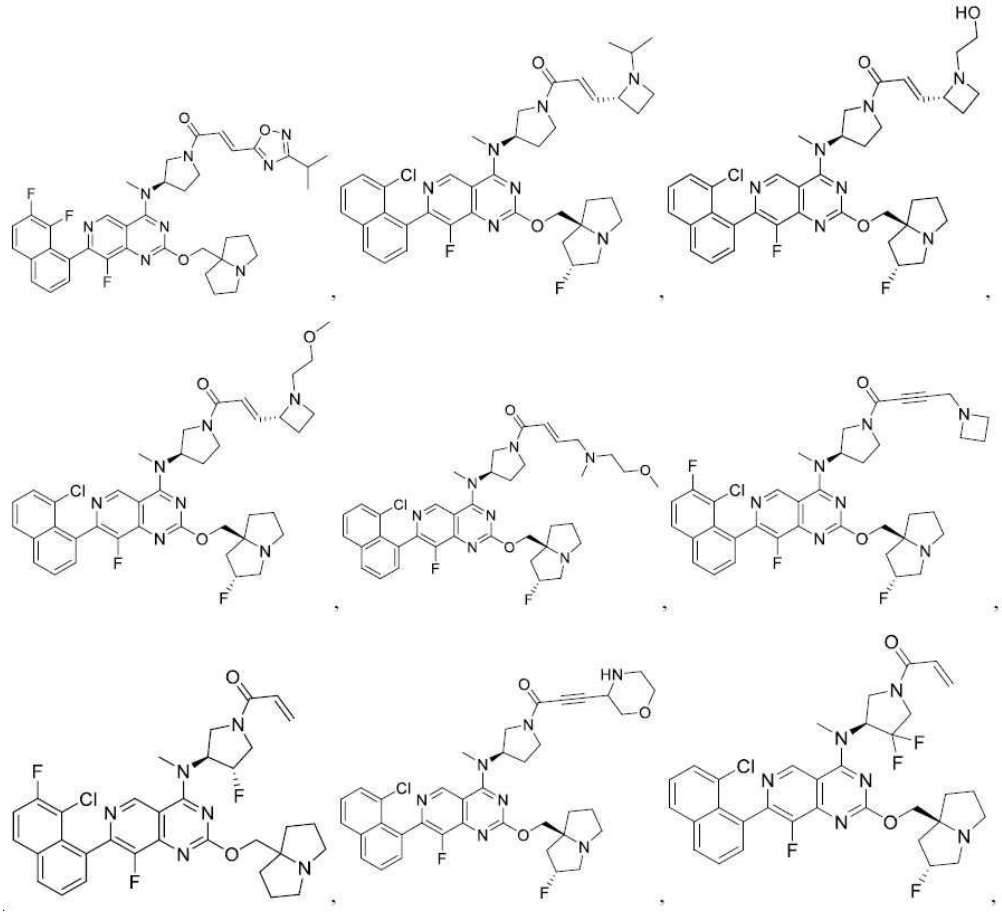
[1064] 

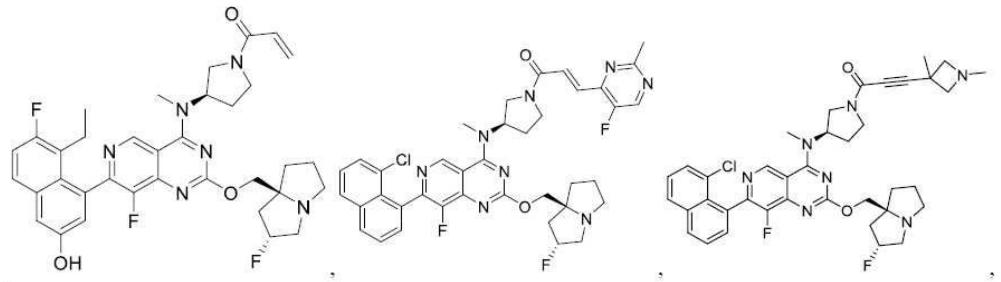
[1065] 

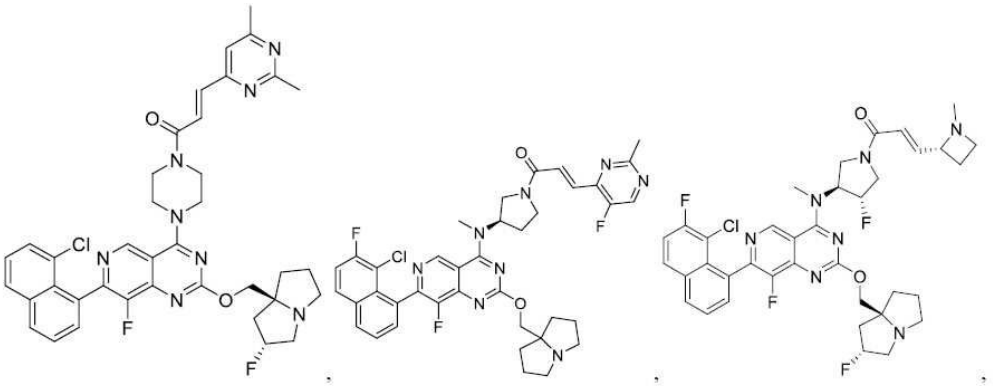
[1066] 

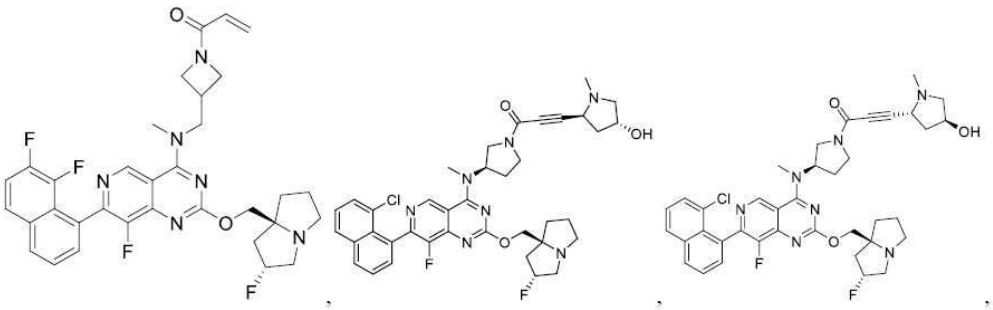
[1067] 

[1068] 

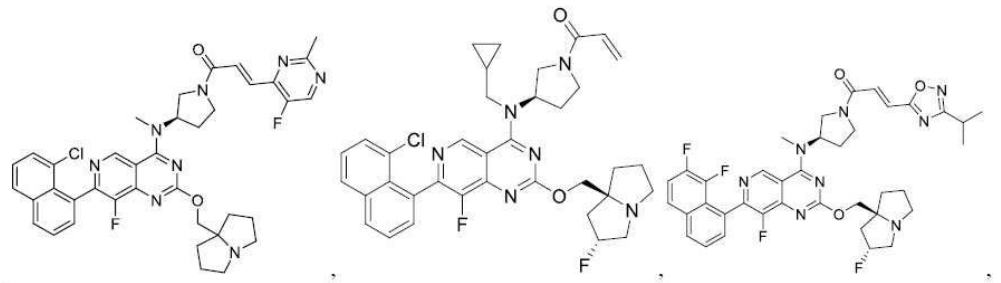
[1069] 

[1070] 

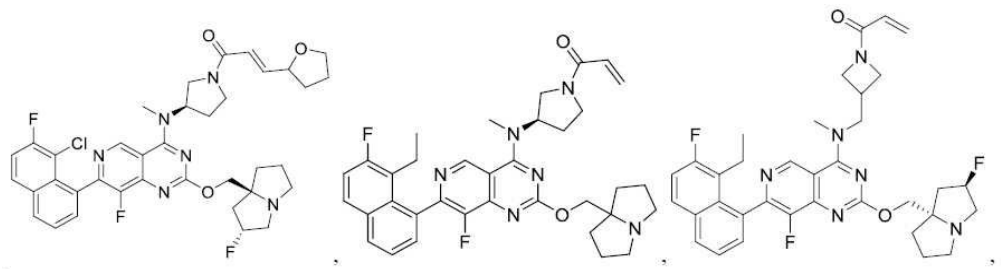


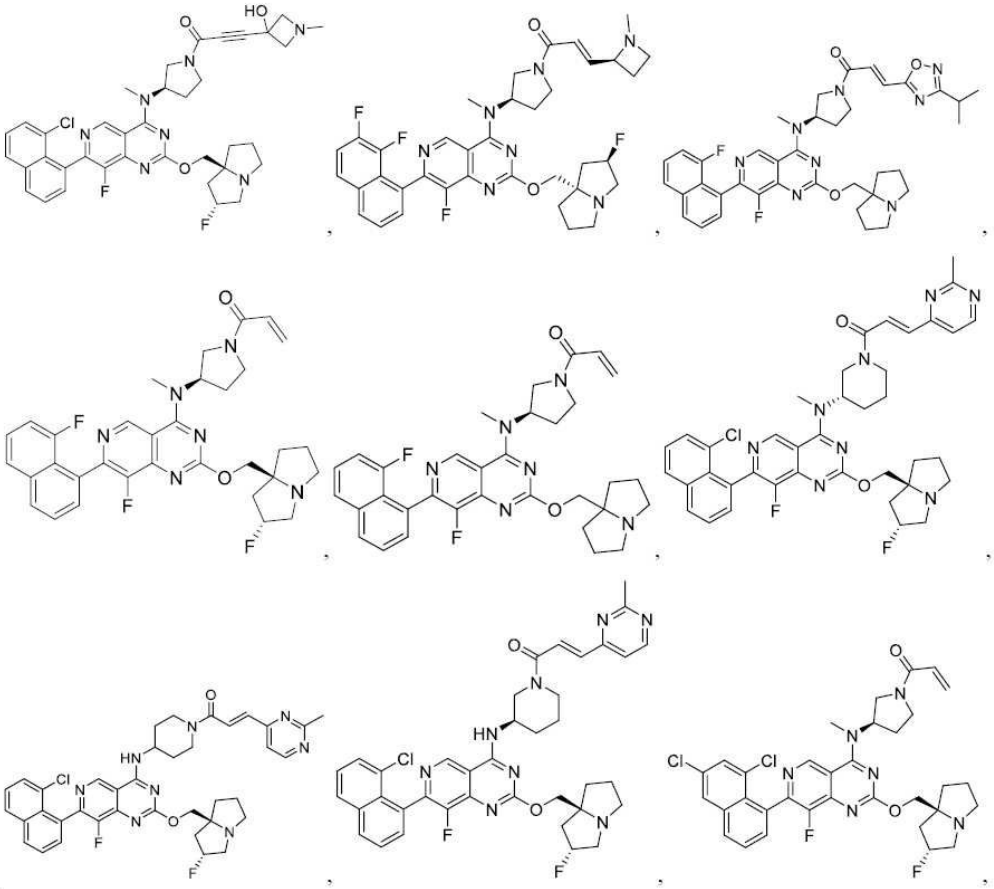


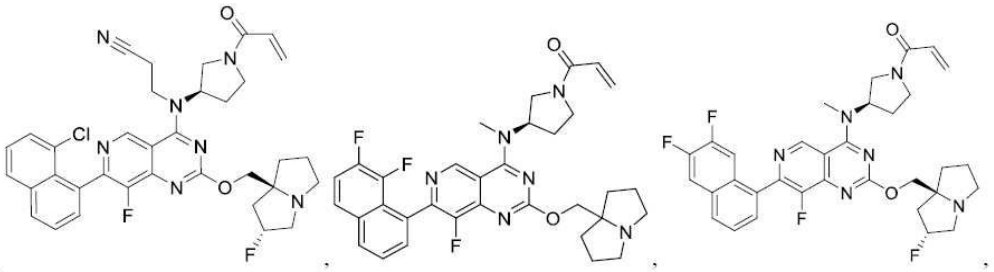
[1071]

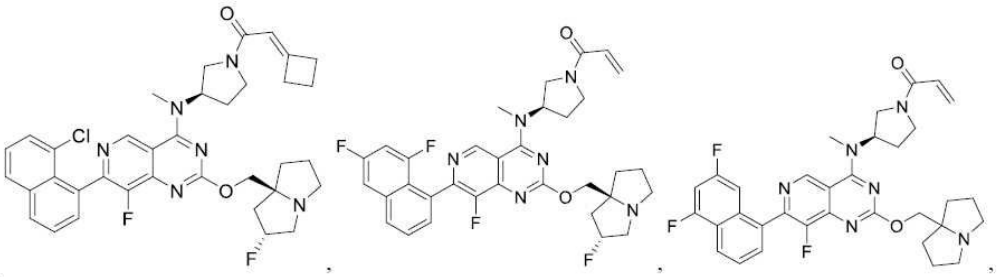


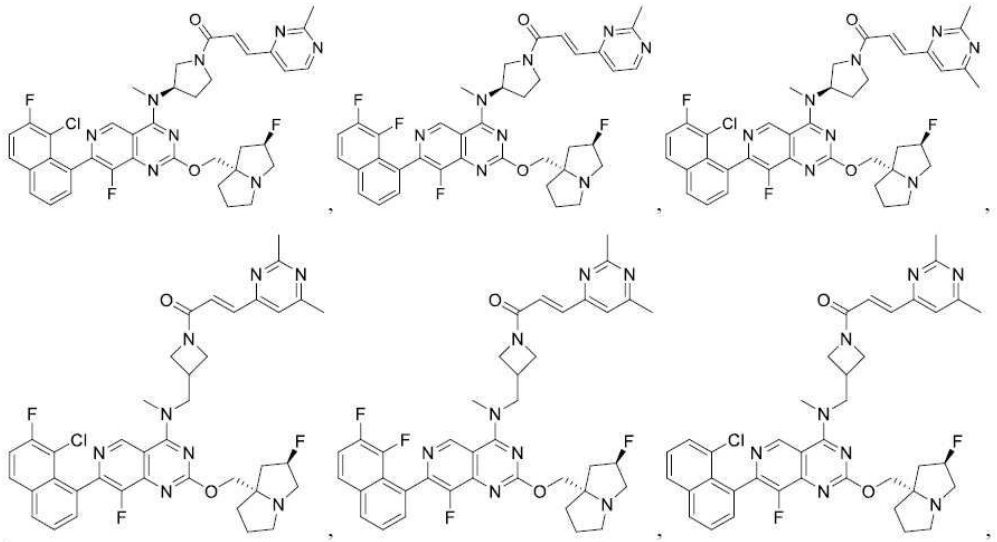
[1072]

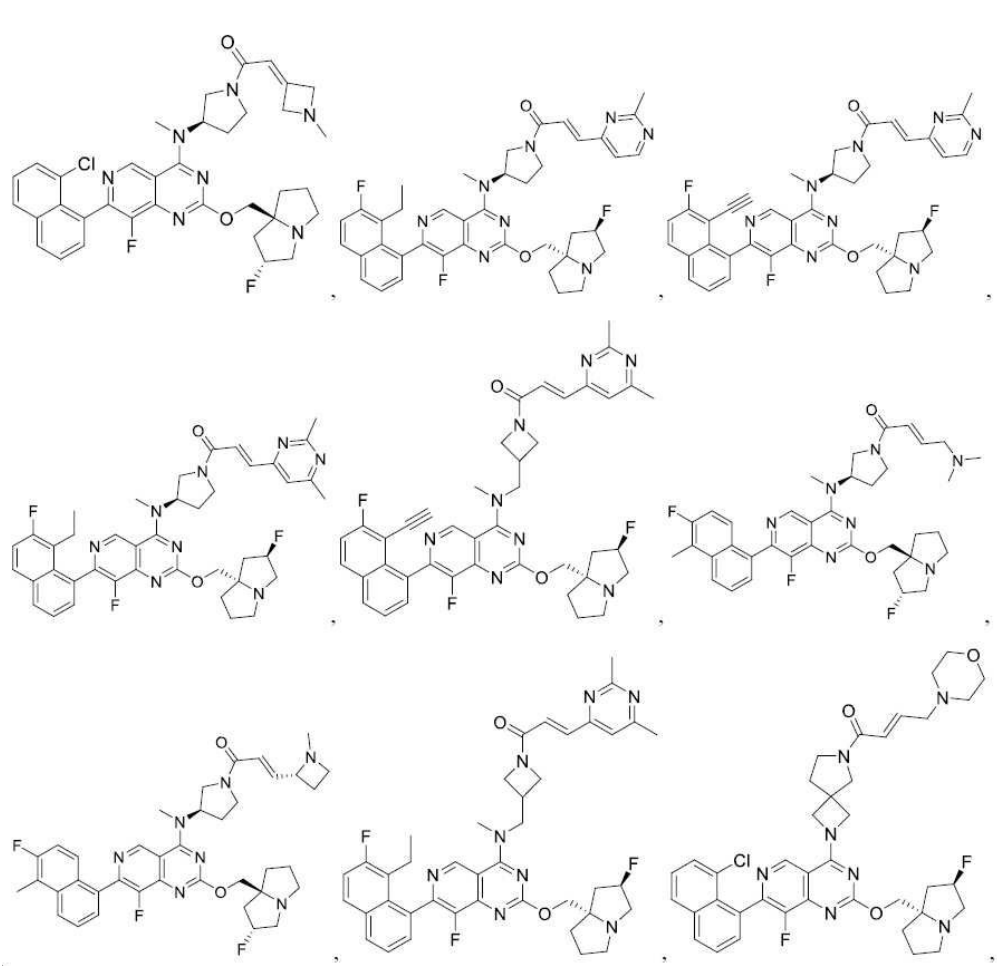


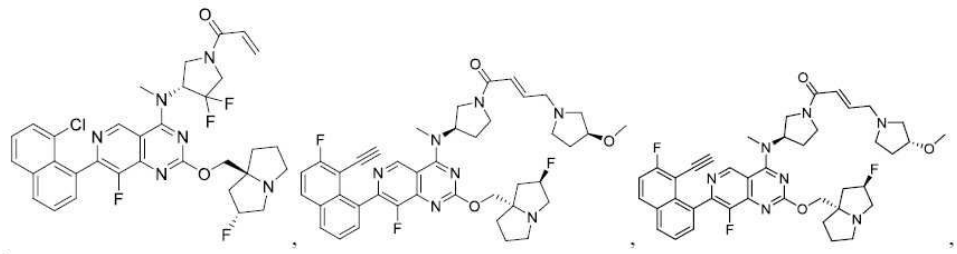
[1073] 

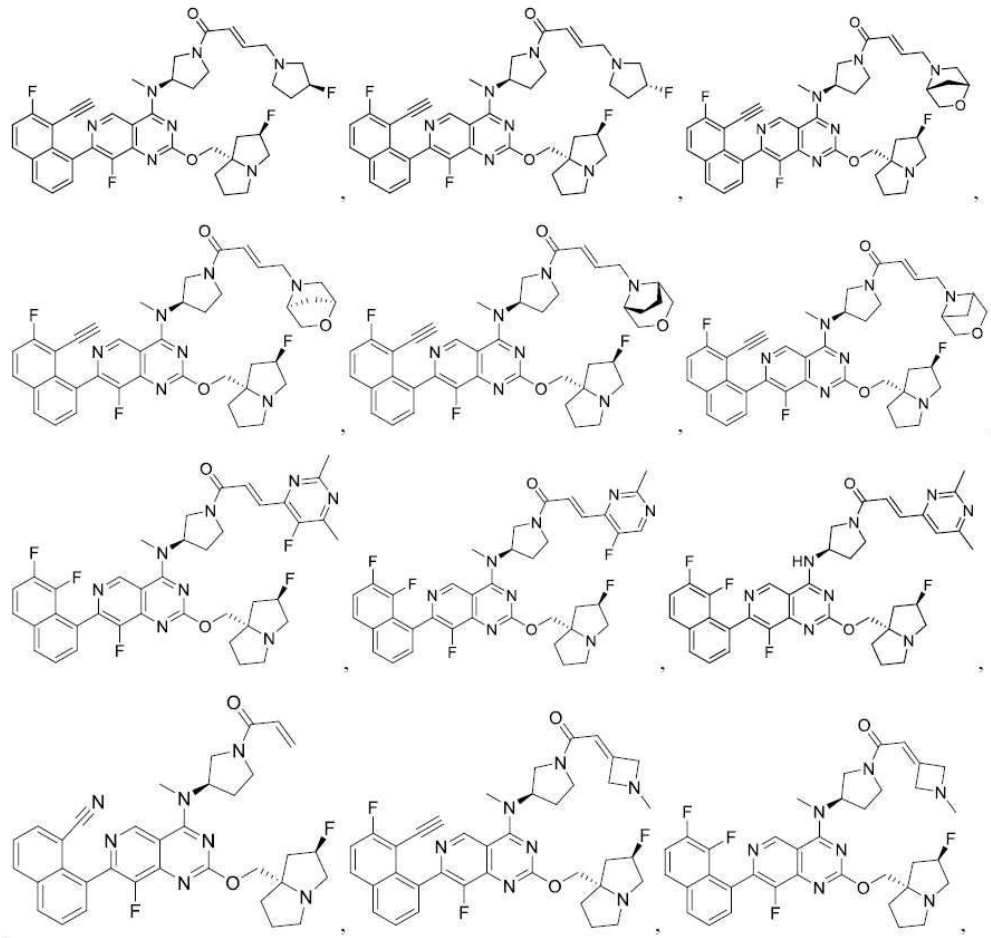
[1074] 

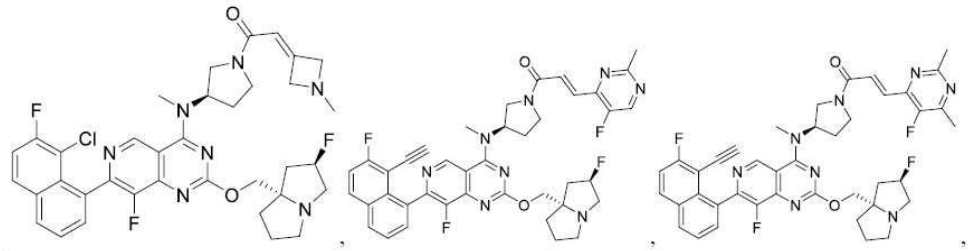
[1075] 

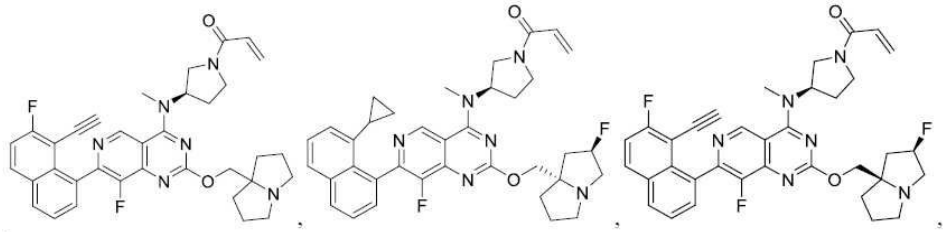
[1076] 

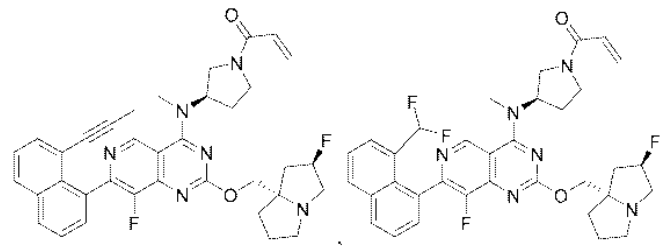
[1077] 

[1078] 

[1079] 

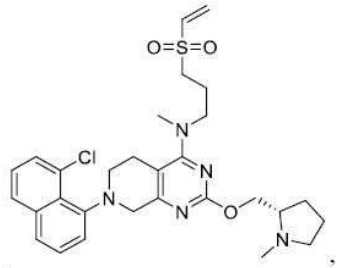
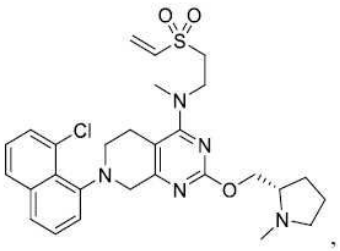
[1080] 

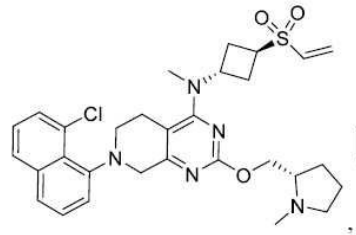
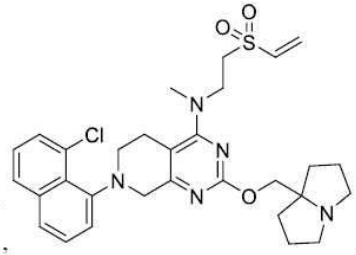
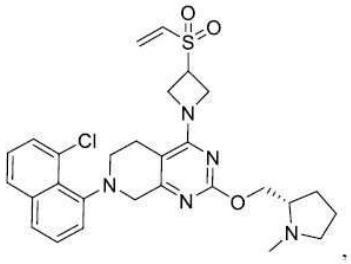
[1081] 

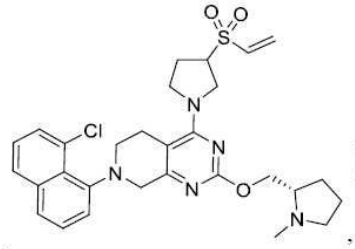
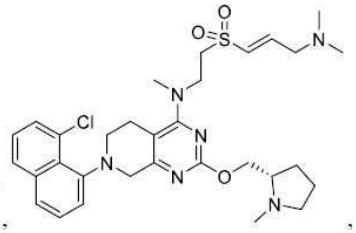
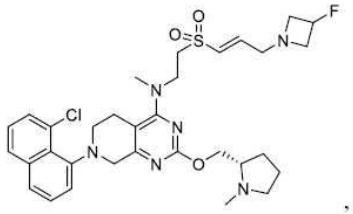
[1082] 

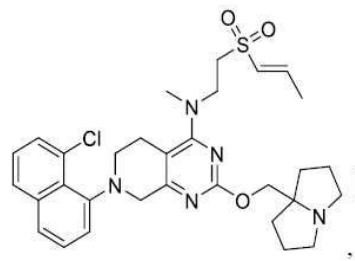
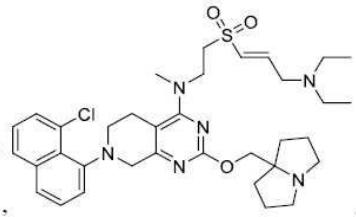
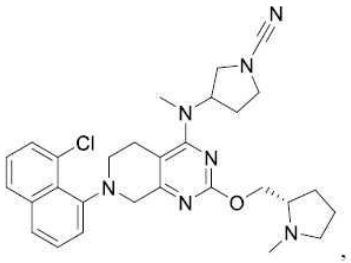
및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

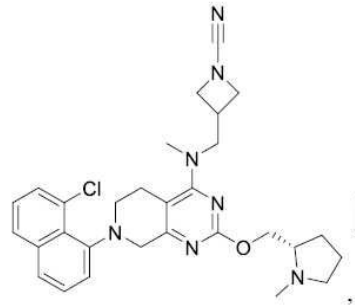
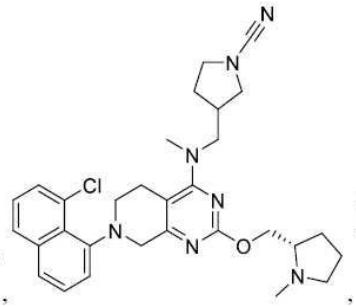
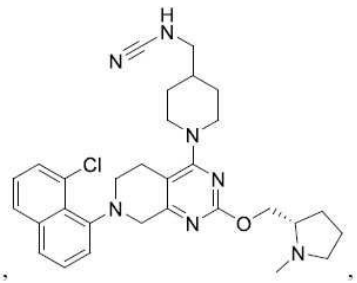
[1083] 구현예 430. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

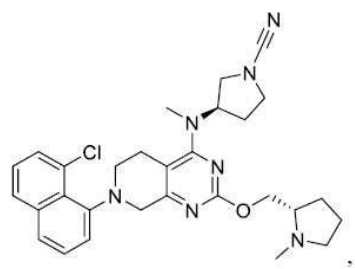
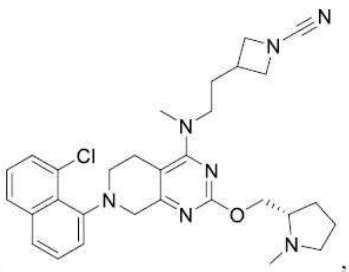
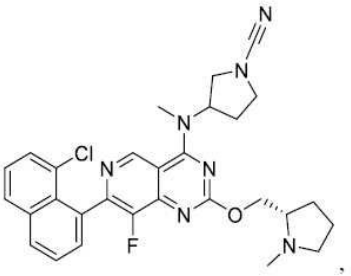
[1084]  ,  ,

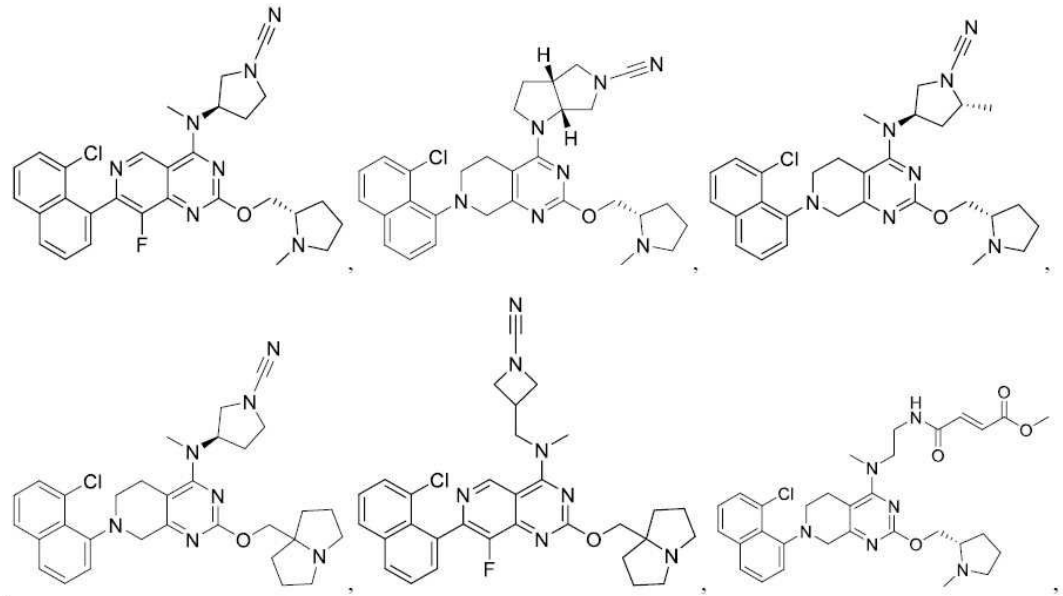
[1085]  ,  ,  ,

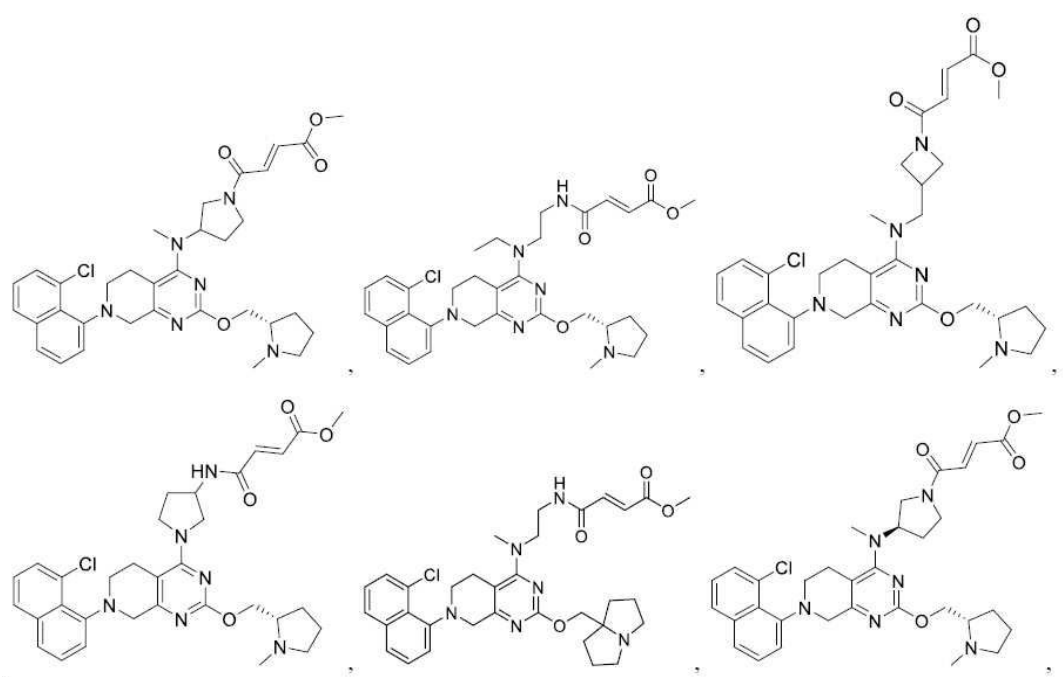
[1086]  ,  ,  ,

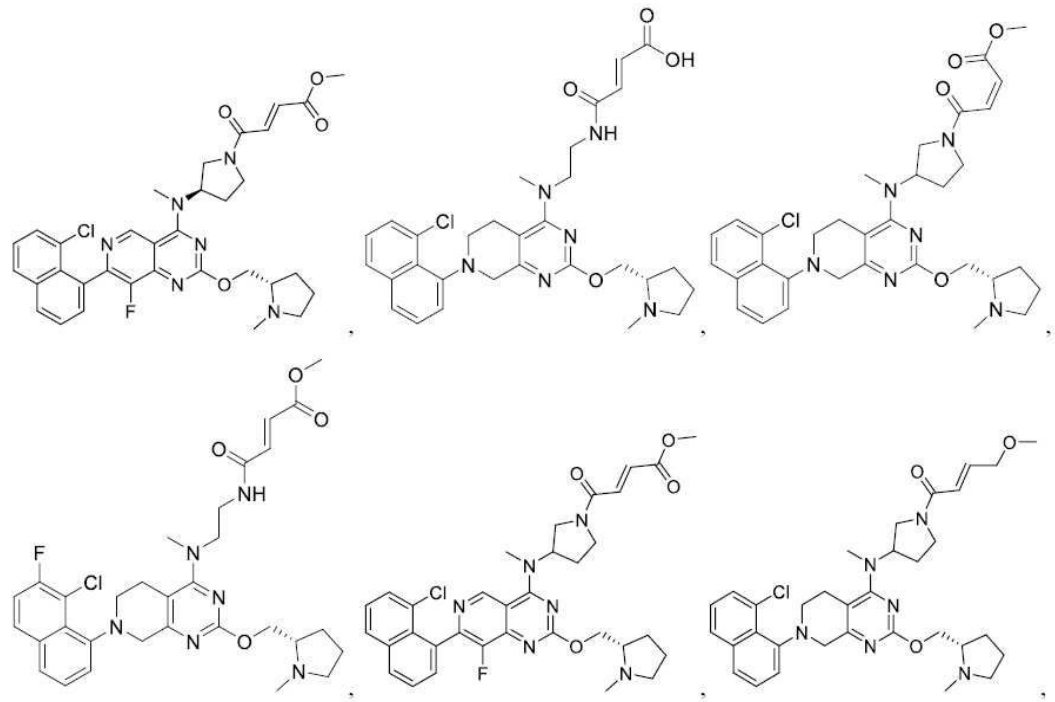
 ,  ,  ,

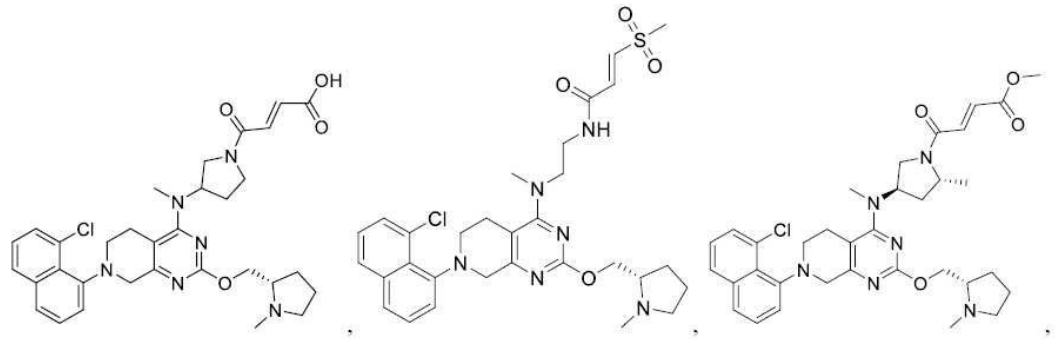
 ,  ,  ,

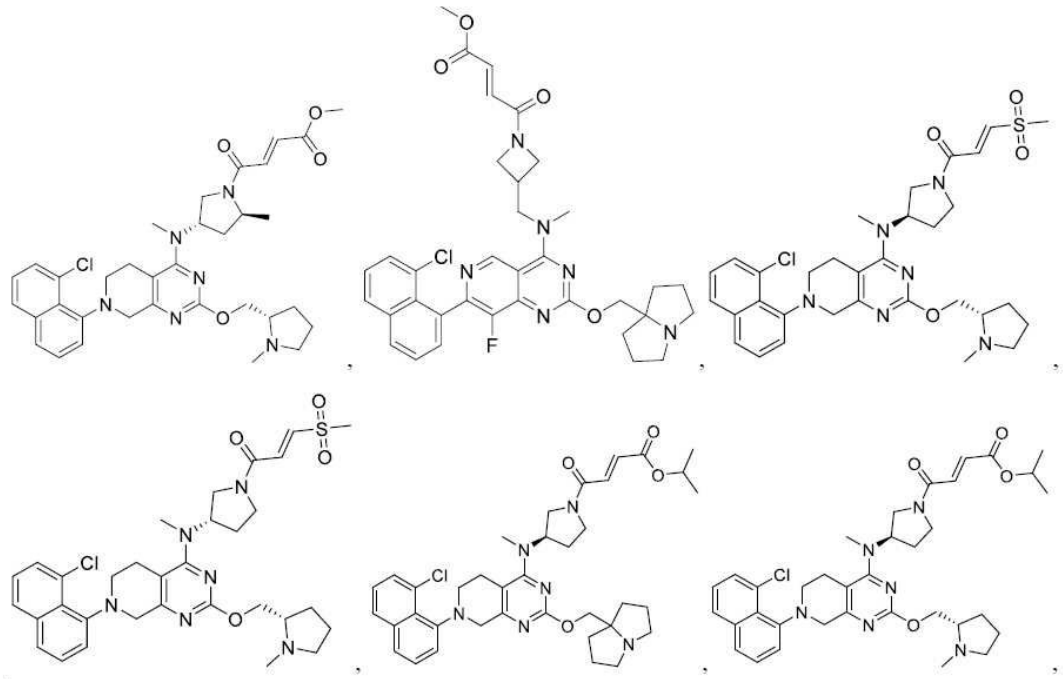
[1087]  ,  ,  ,

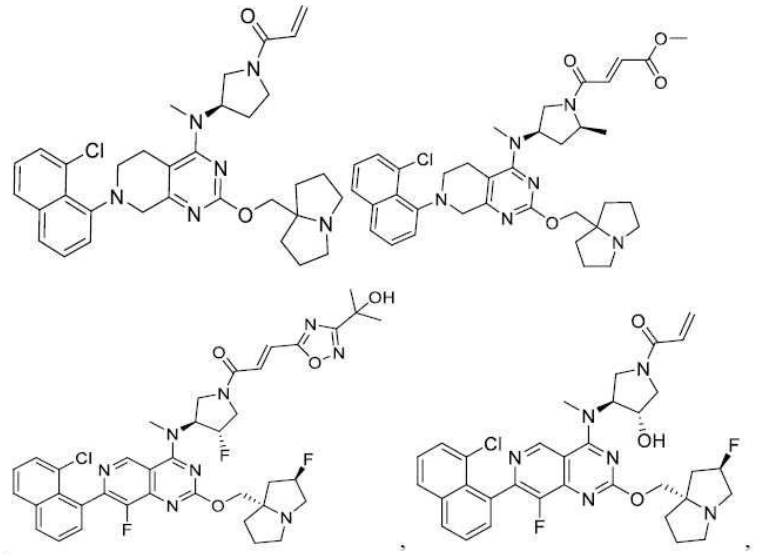
[1088] 

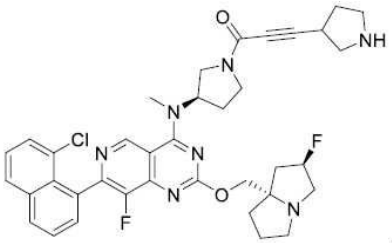
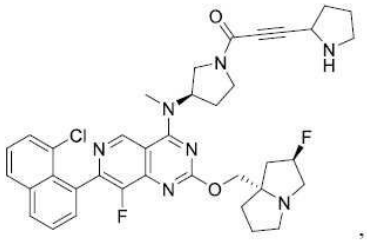
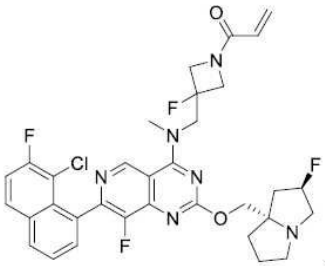
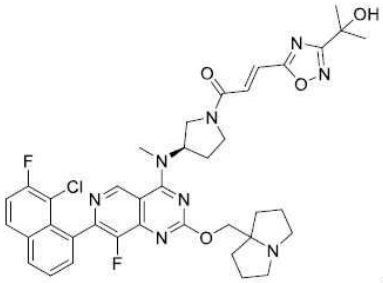
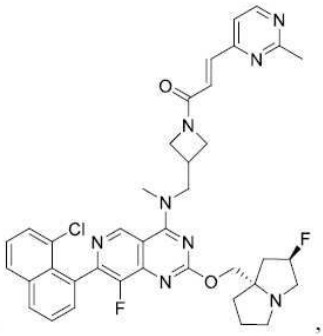
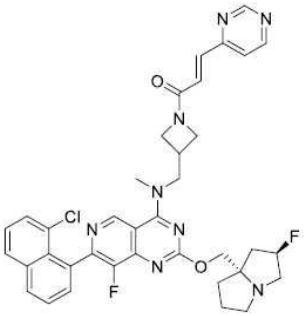
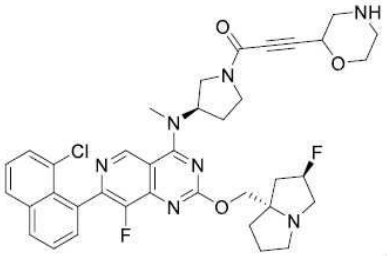
[1089] 

[1090] 

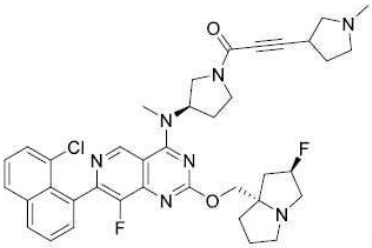
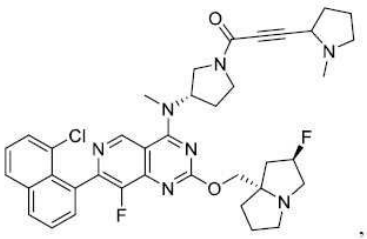
[1091] 

[1092] 

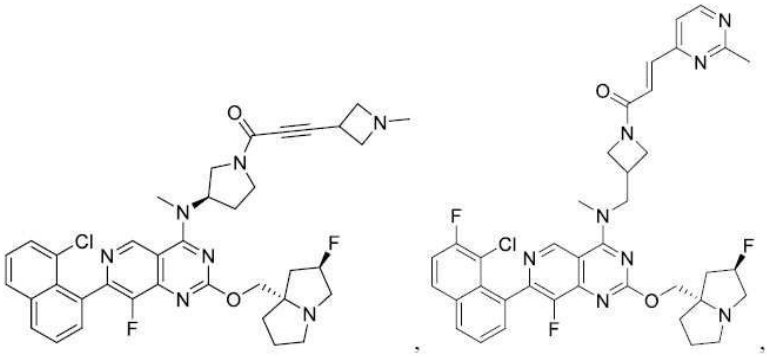
[1093] 

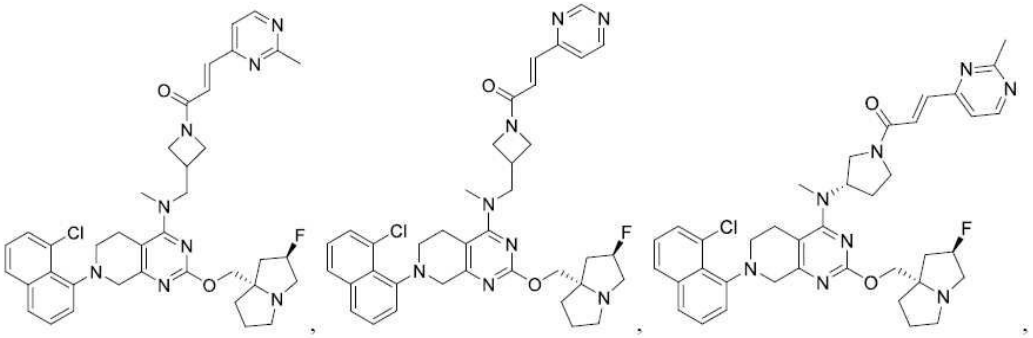








[1094]

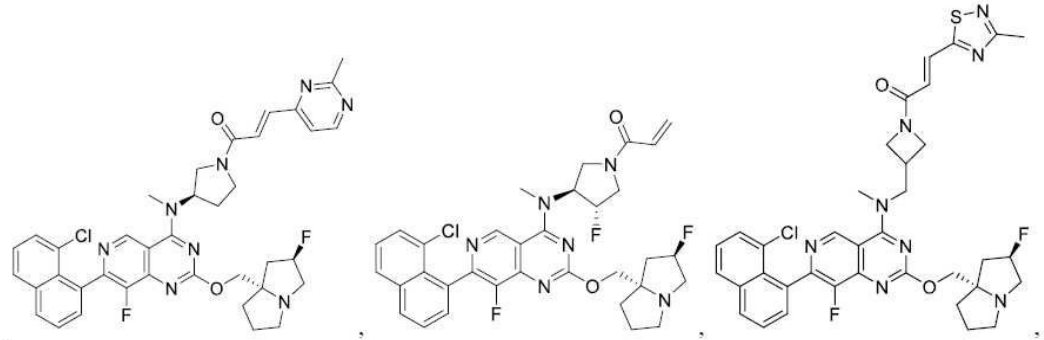



[1095]

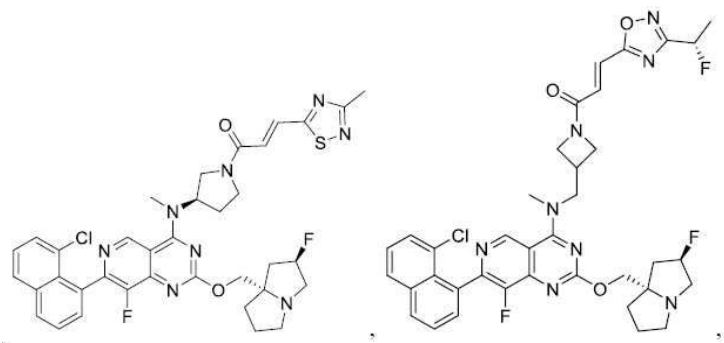


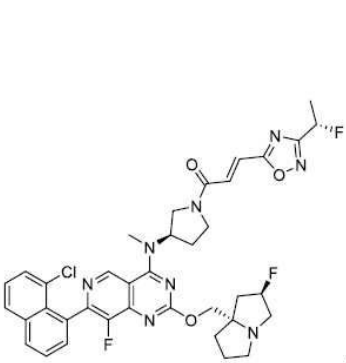
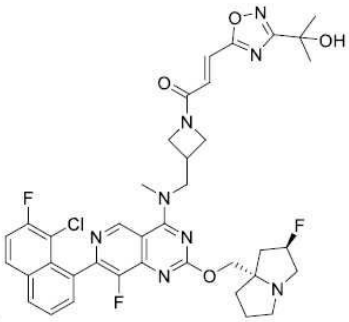
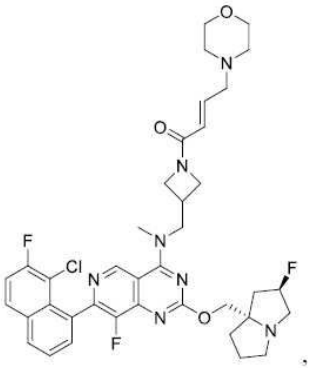
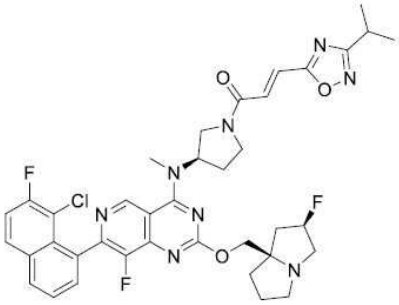
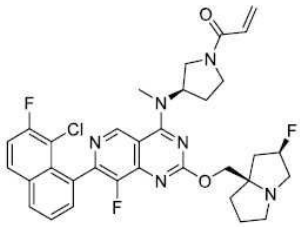
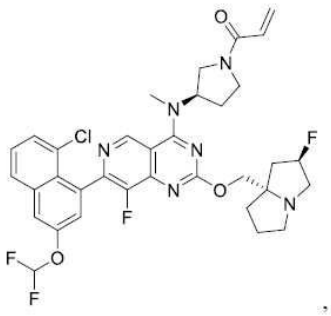
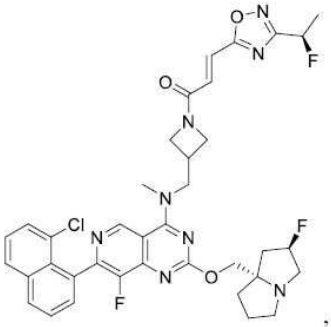
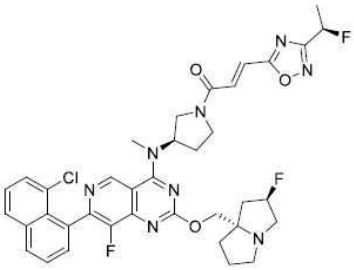


[1096]

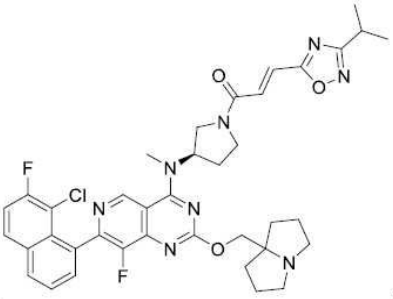
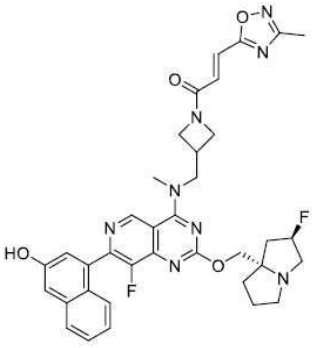
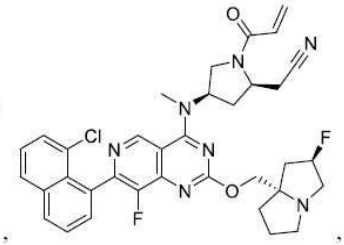


[1097]

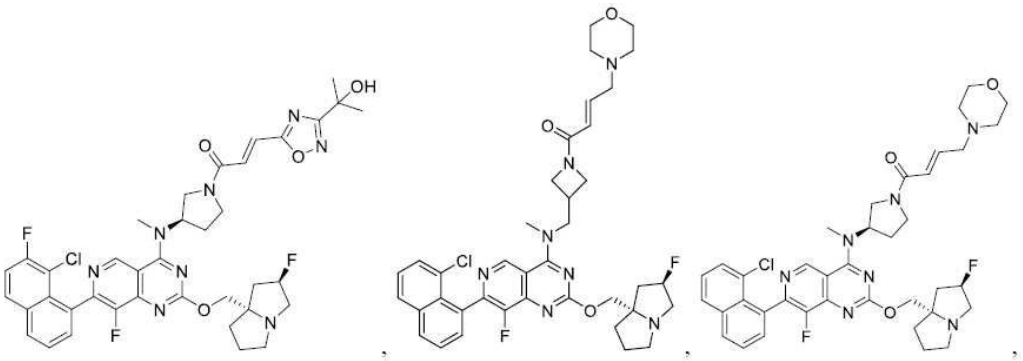


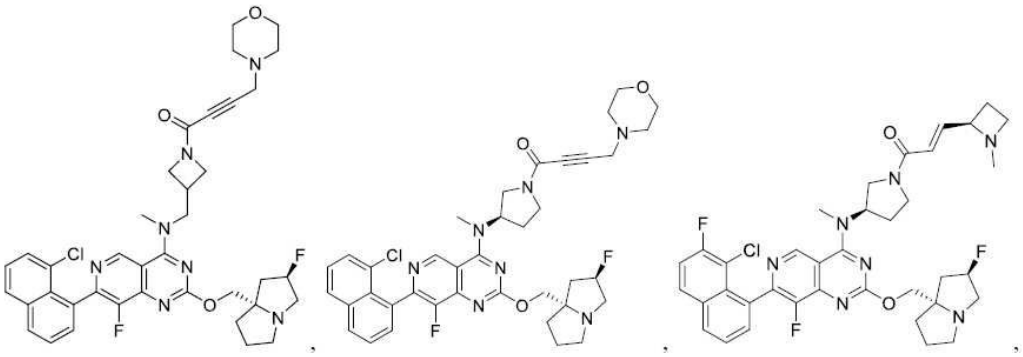

,

,

,

,

,

,

,

,

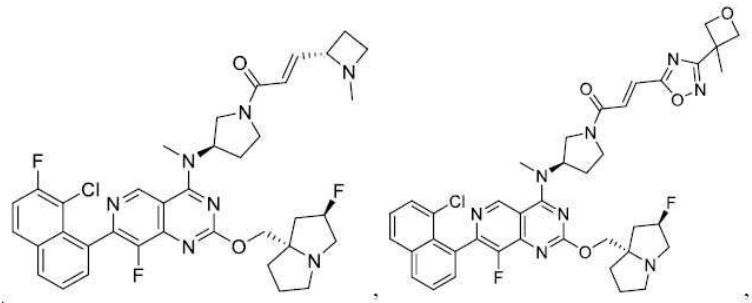
[1098]

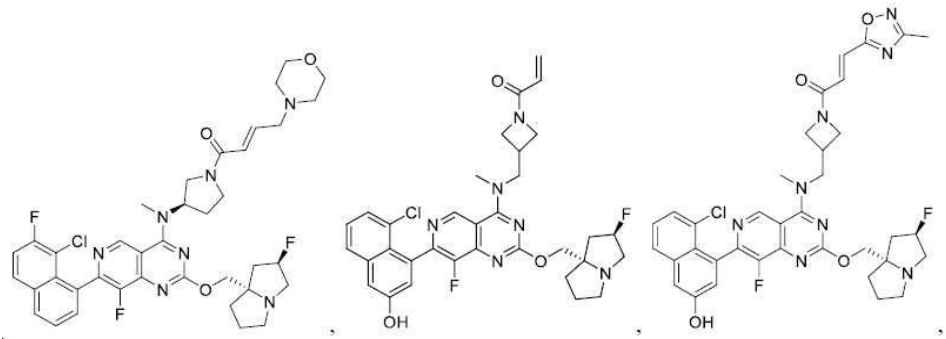

,

,

,

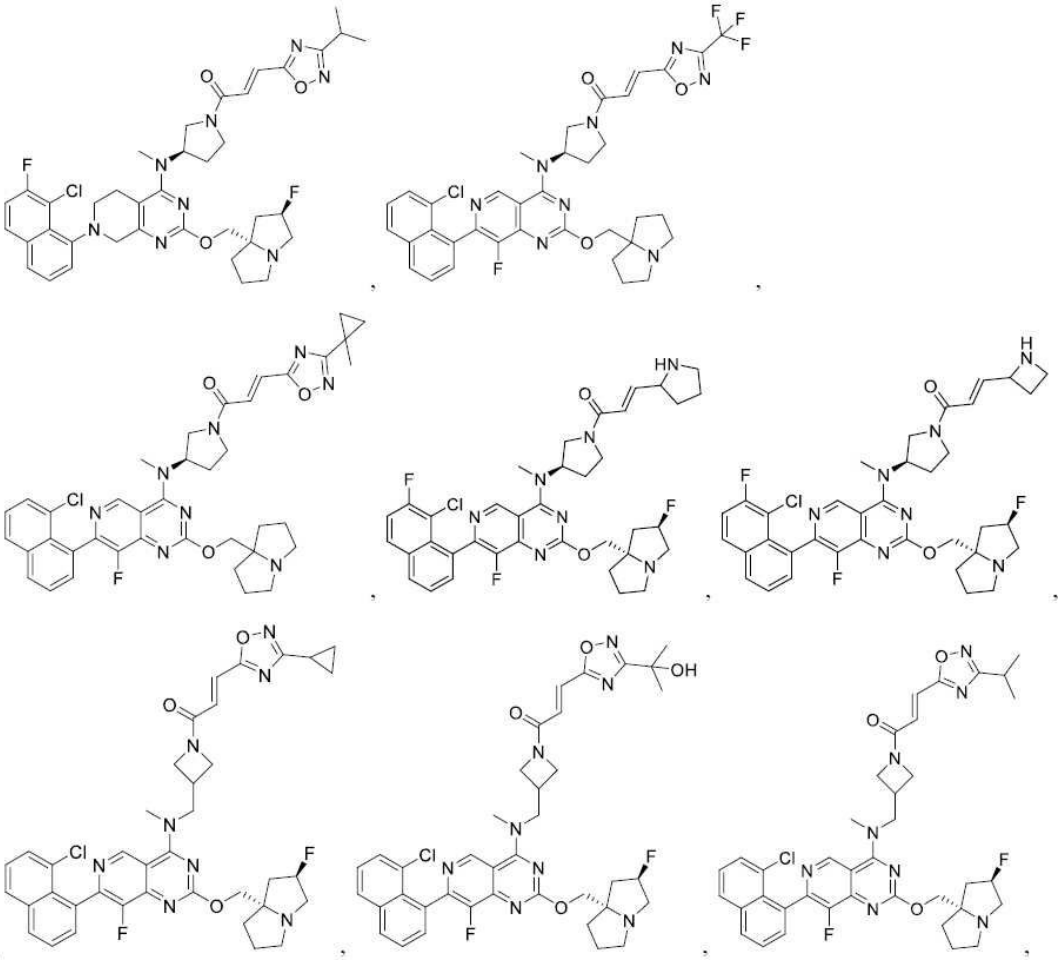
[1099]

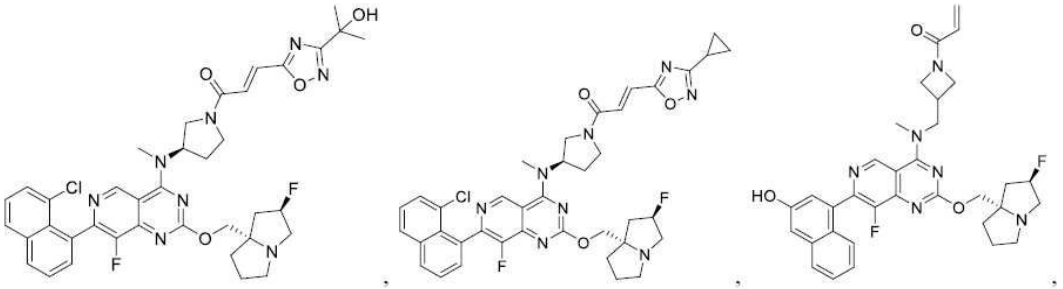


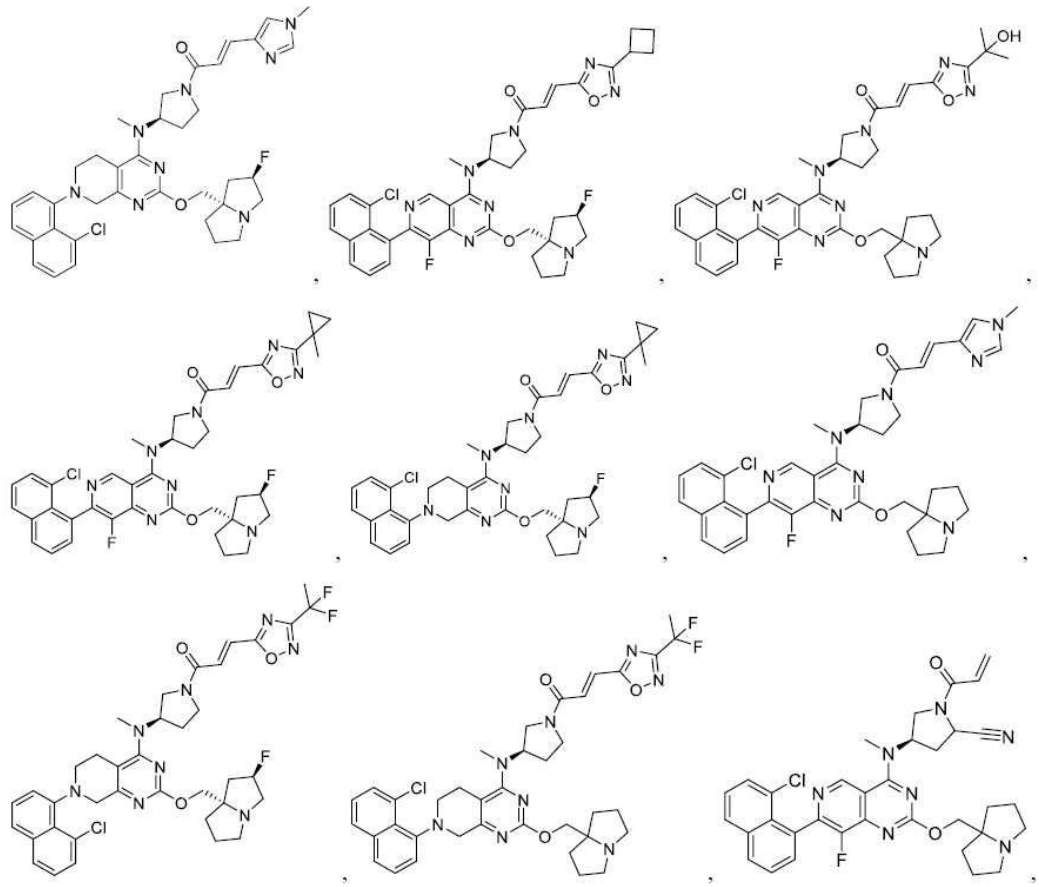


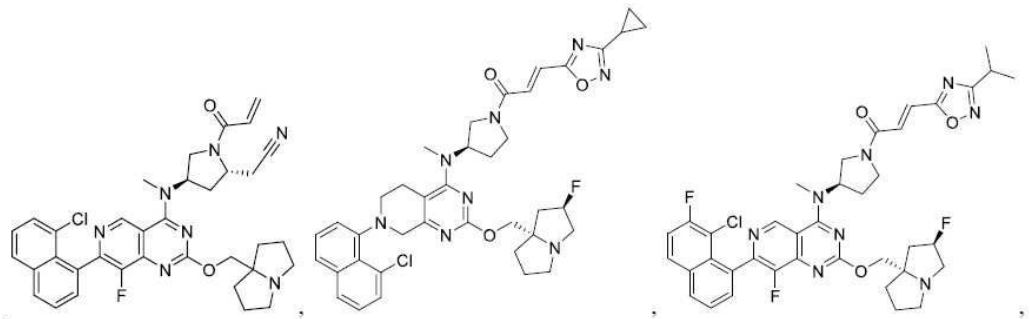
[1100] 

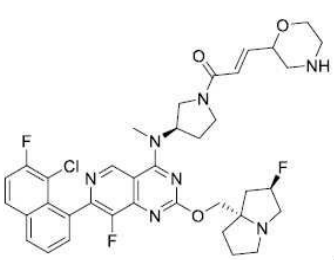
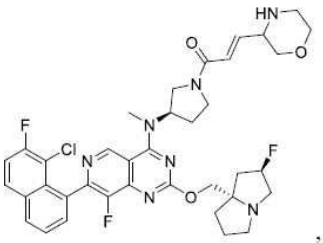
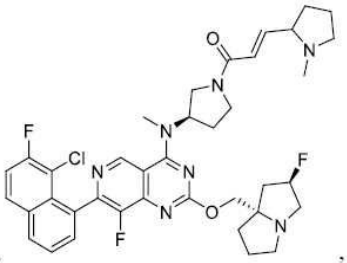
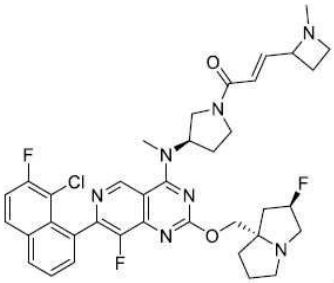
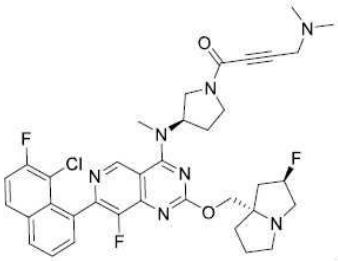
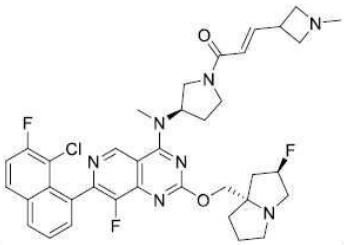
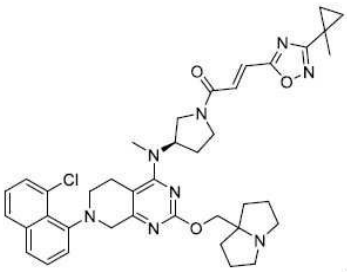
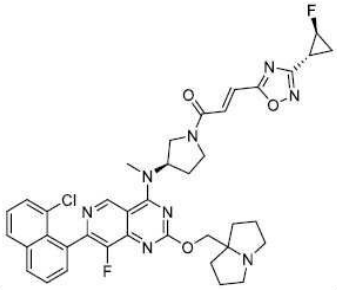
[1101] 

[1102] 

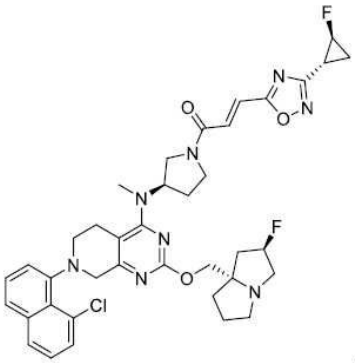
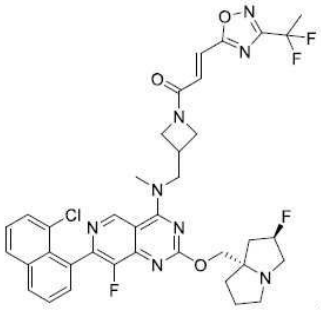
[1103] 

[1104] 

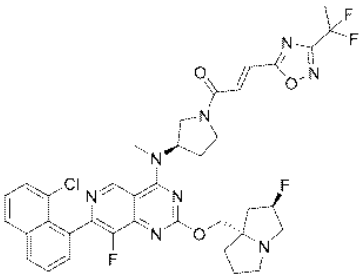
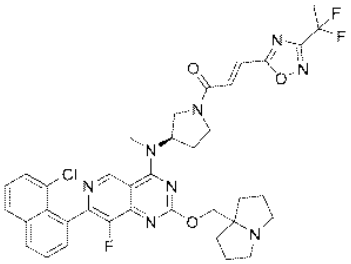
[1105] 

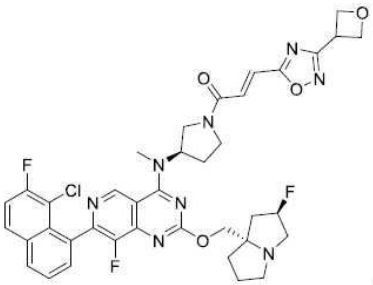
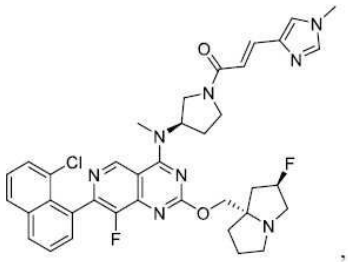
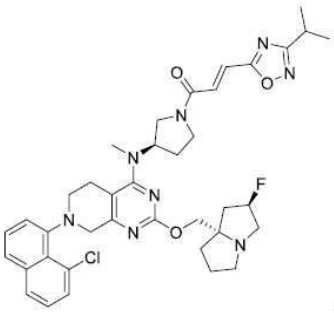
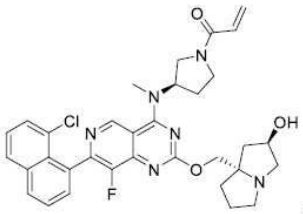
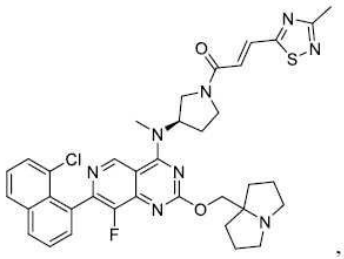
[1106]

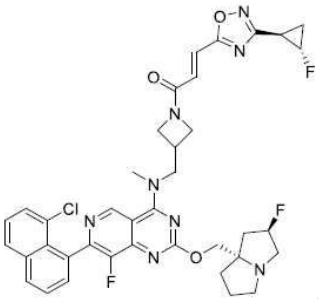
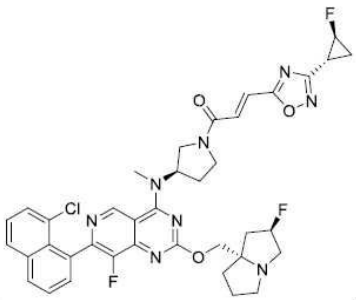
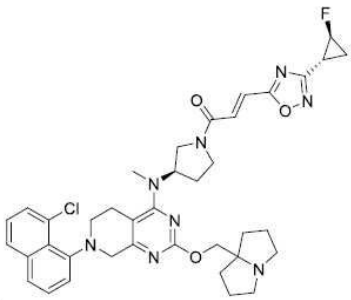
[1107]

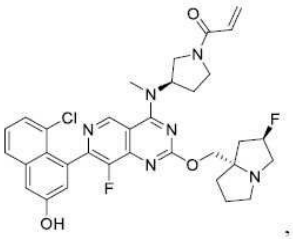
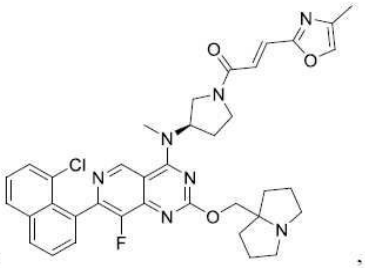
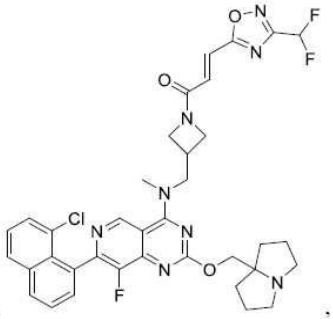
[1108]

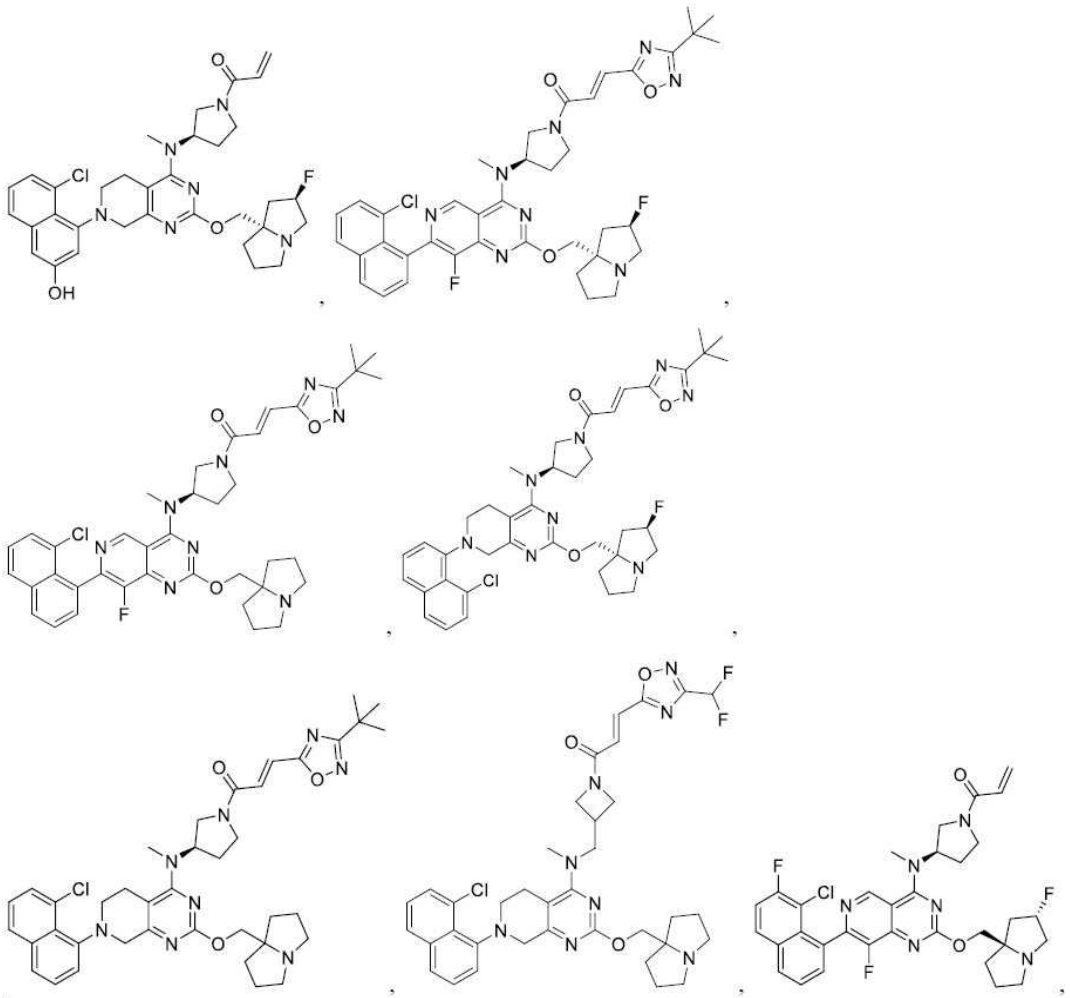






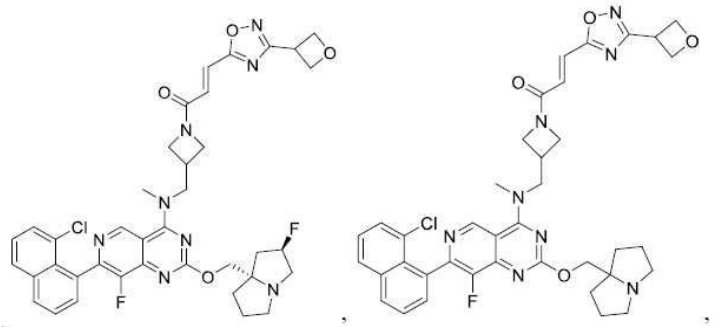
[1109]

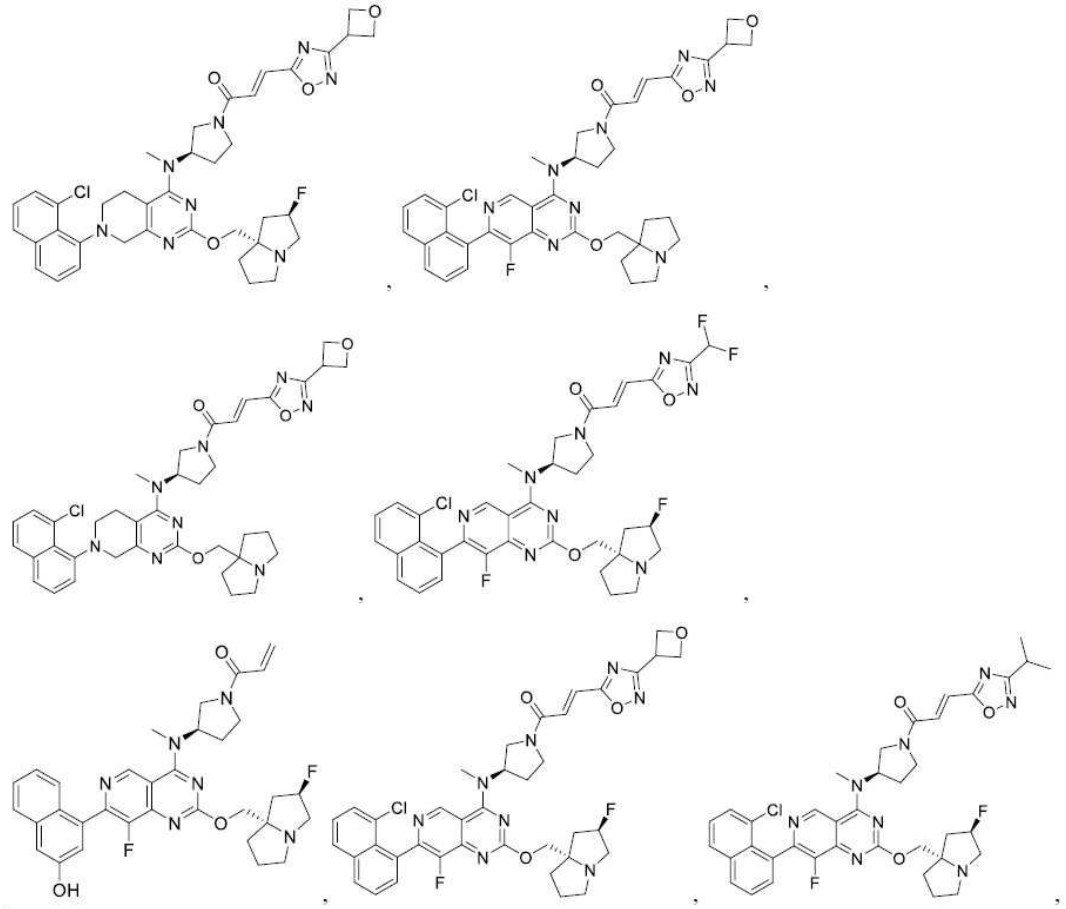




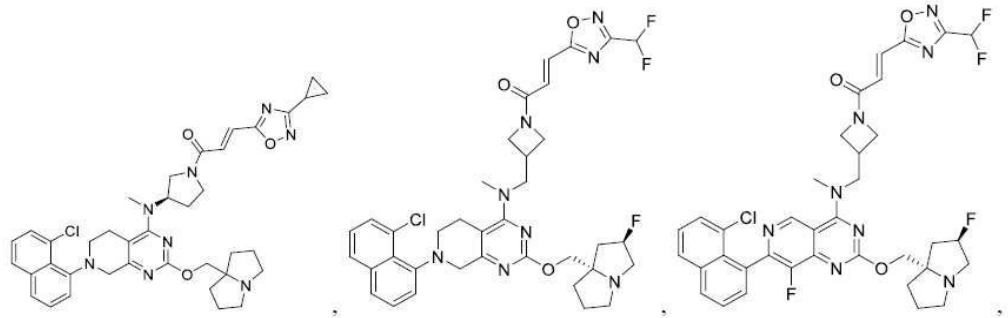
[1110]

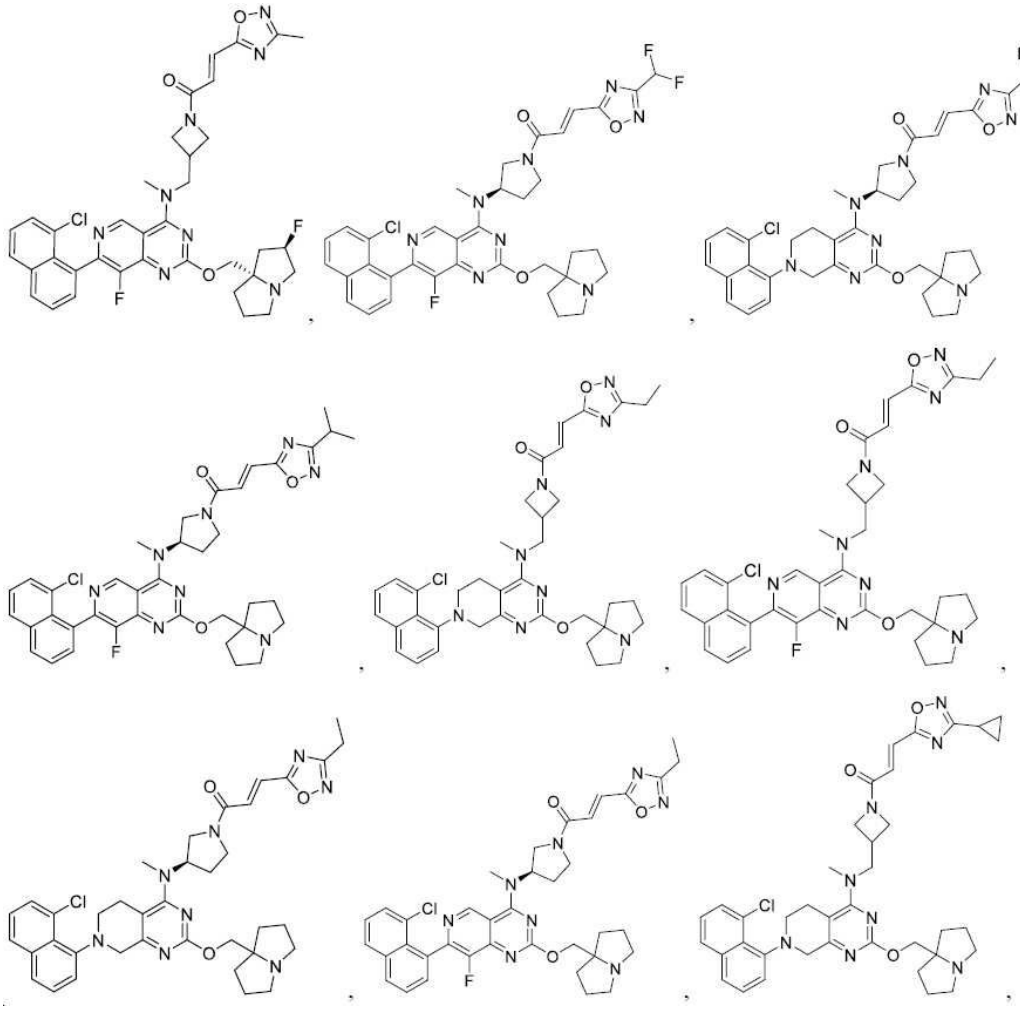




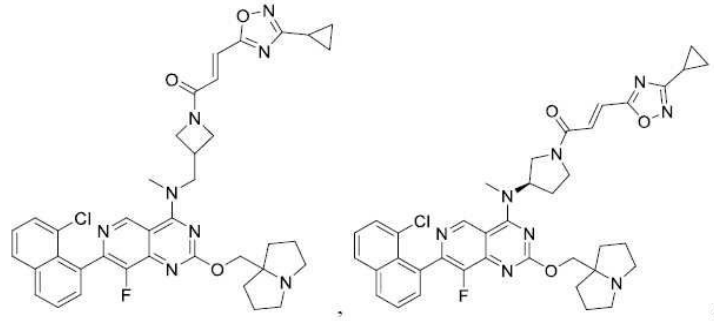
[1111] 

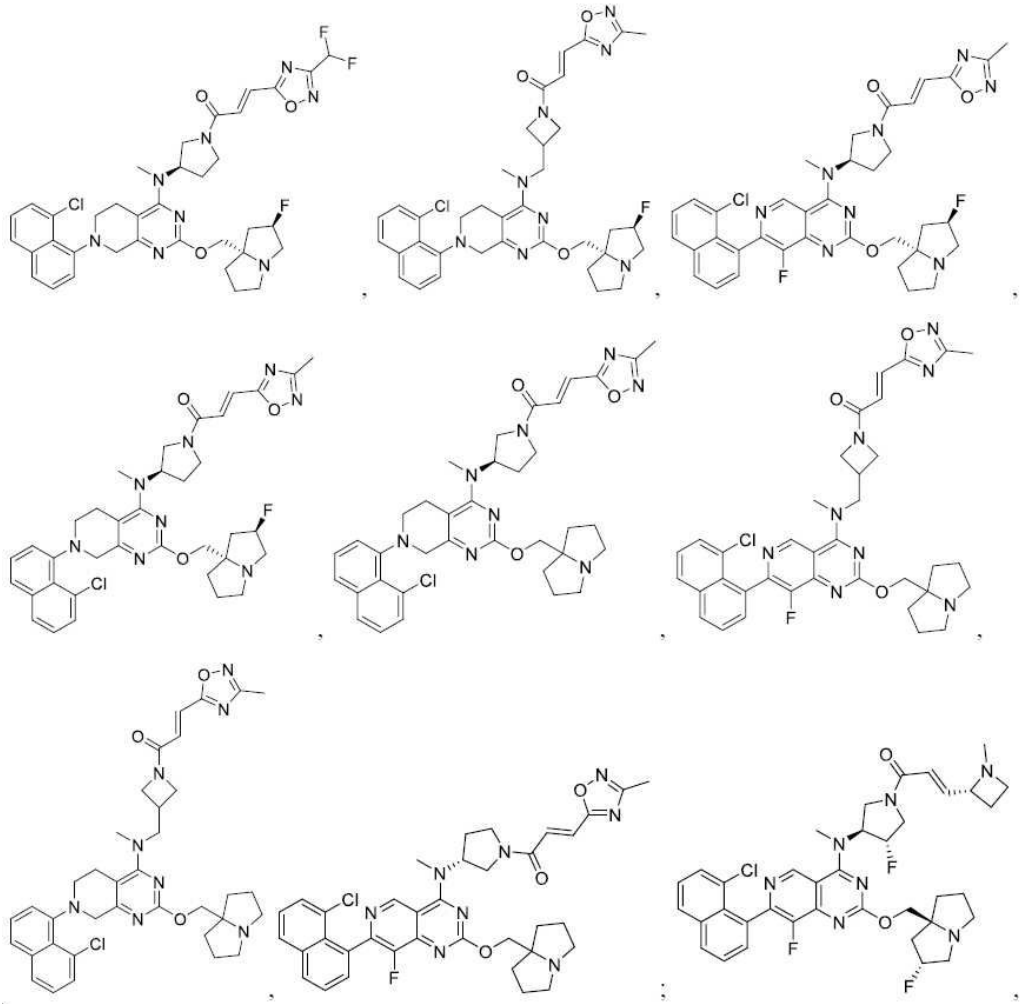
[1112] 

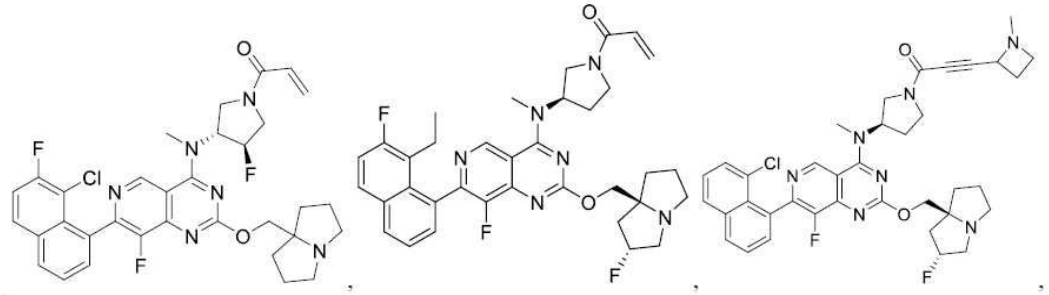
[1113] 

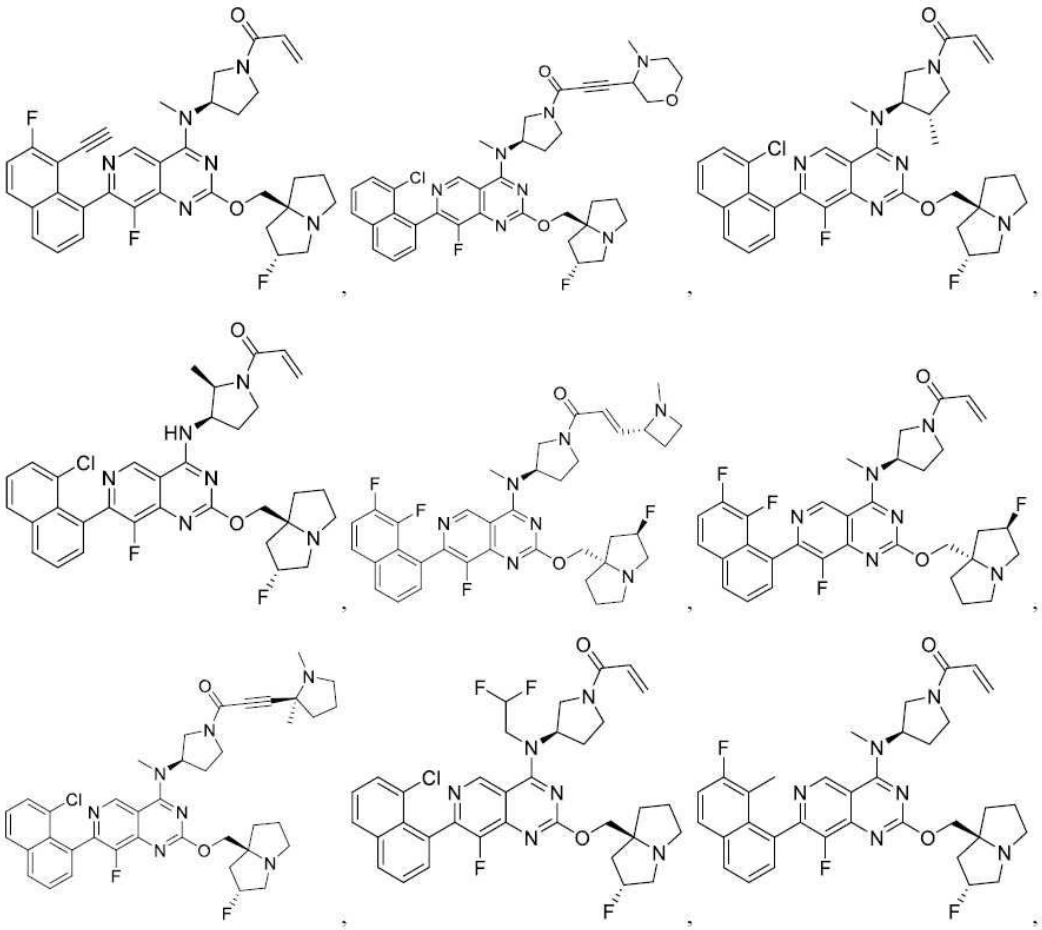
[1114] 

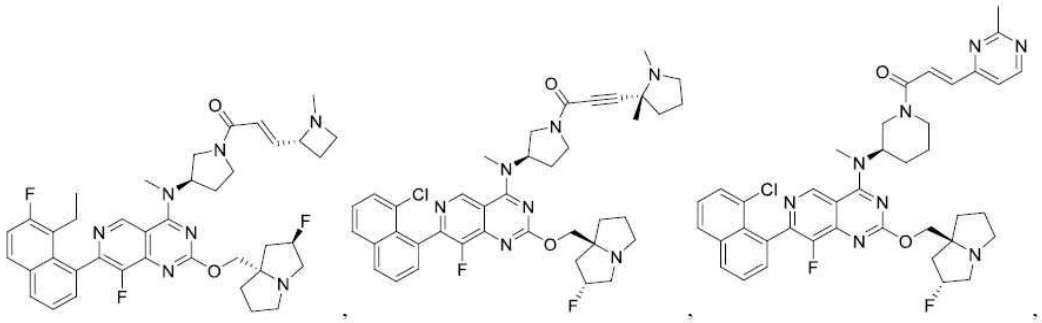
[1115] 

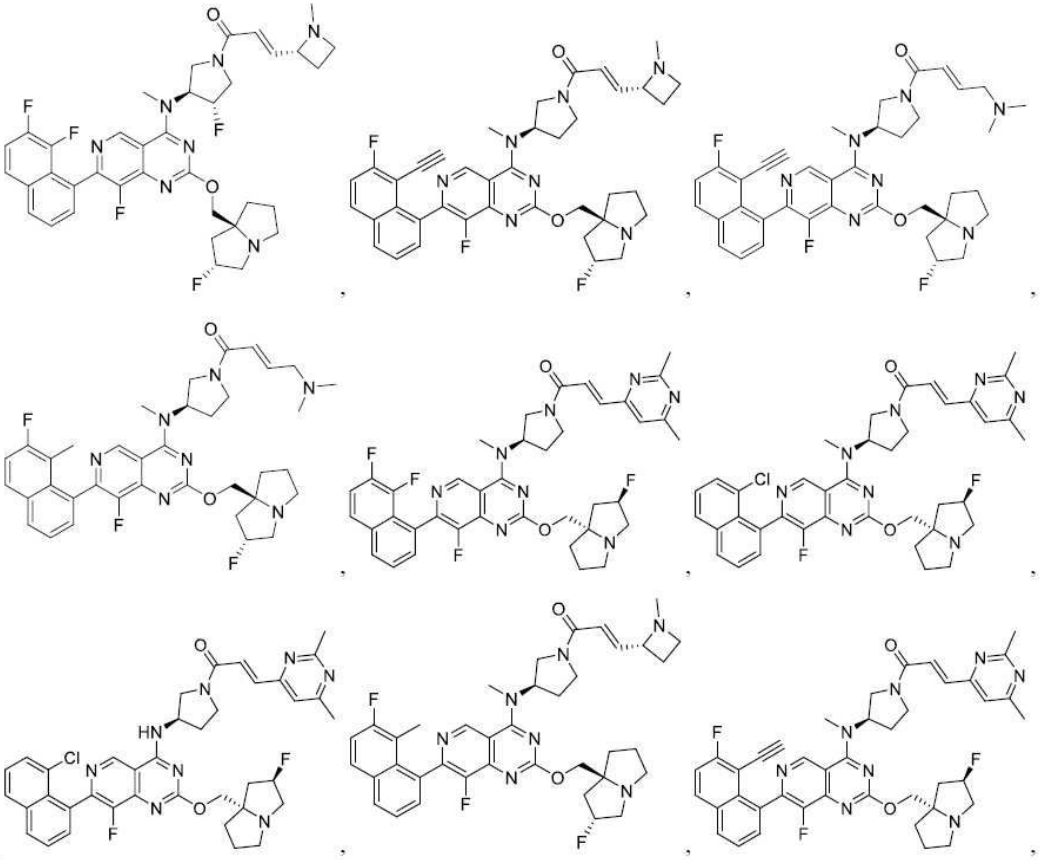
[1116] 

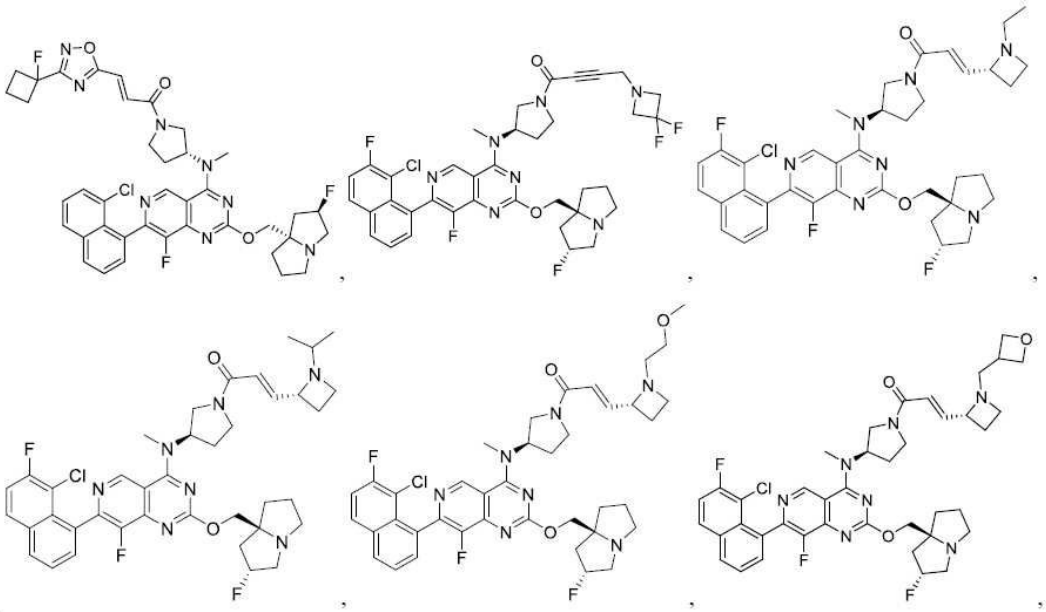
[1117] 

[1118] 

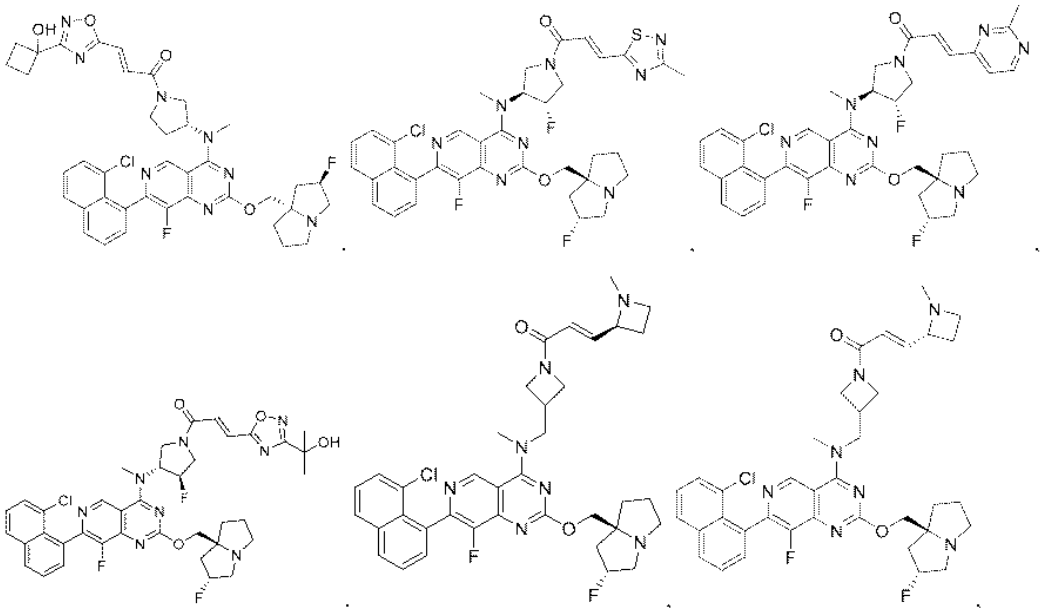
[1119] 

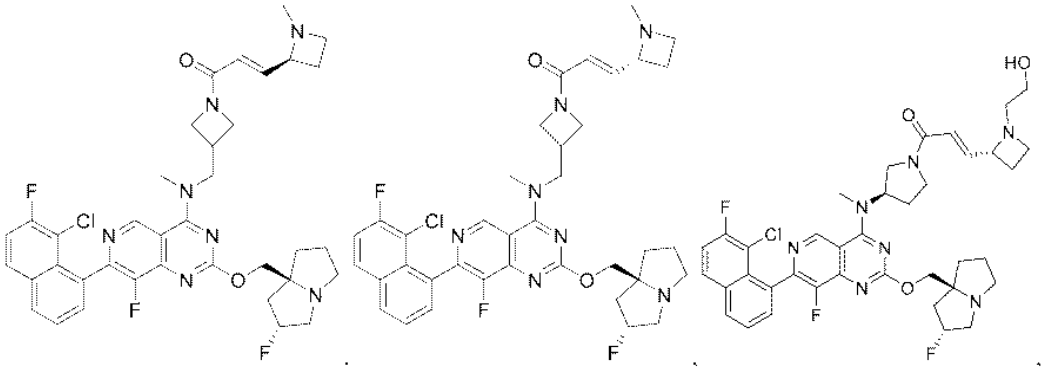
[1120] 

[1121] 

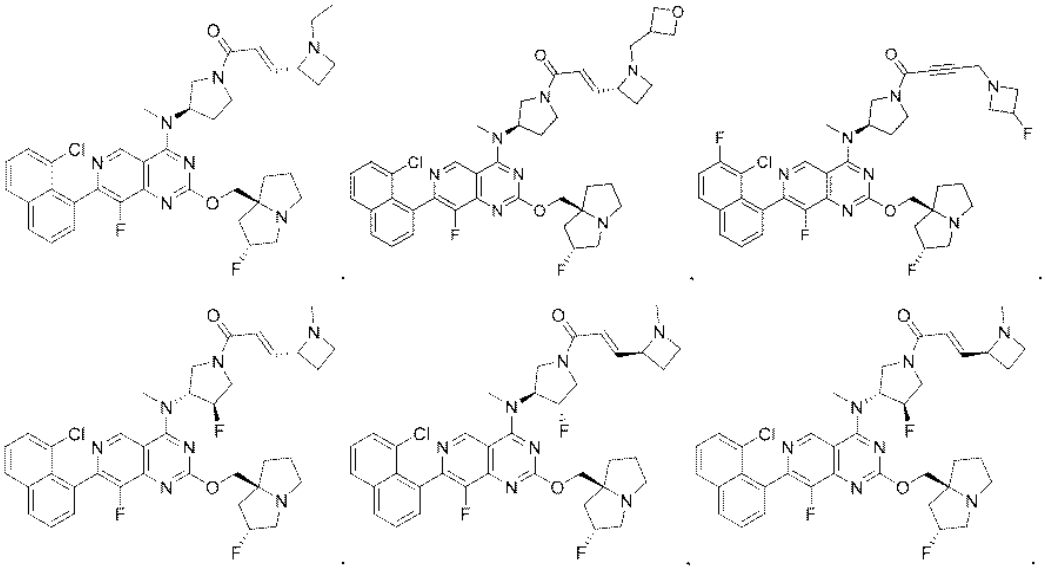
[1122] 

[1123]

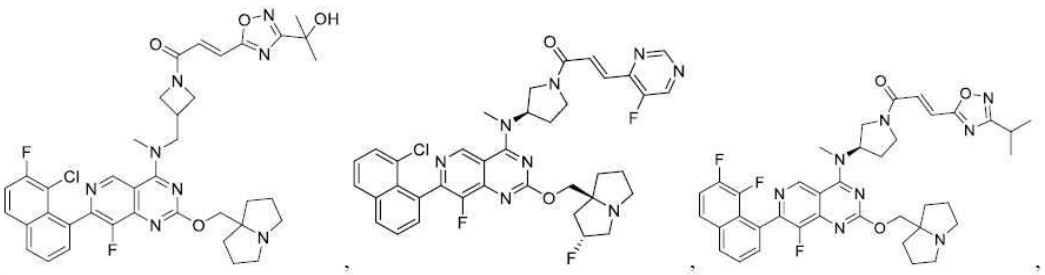


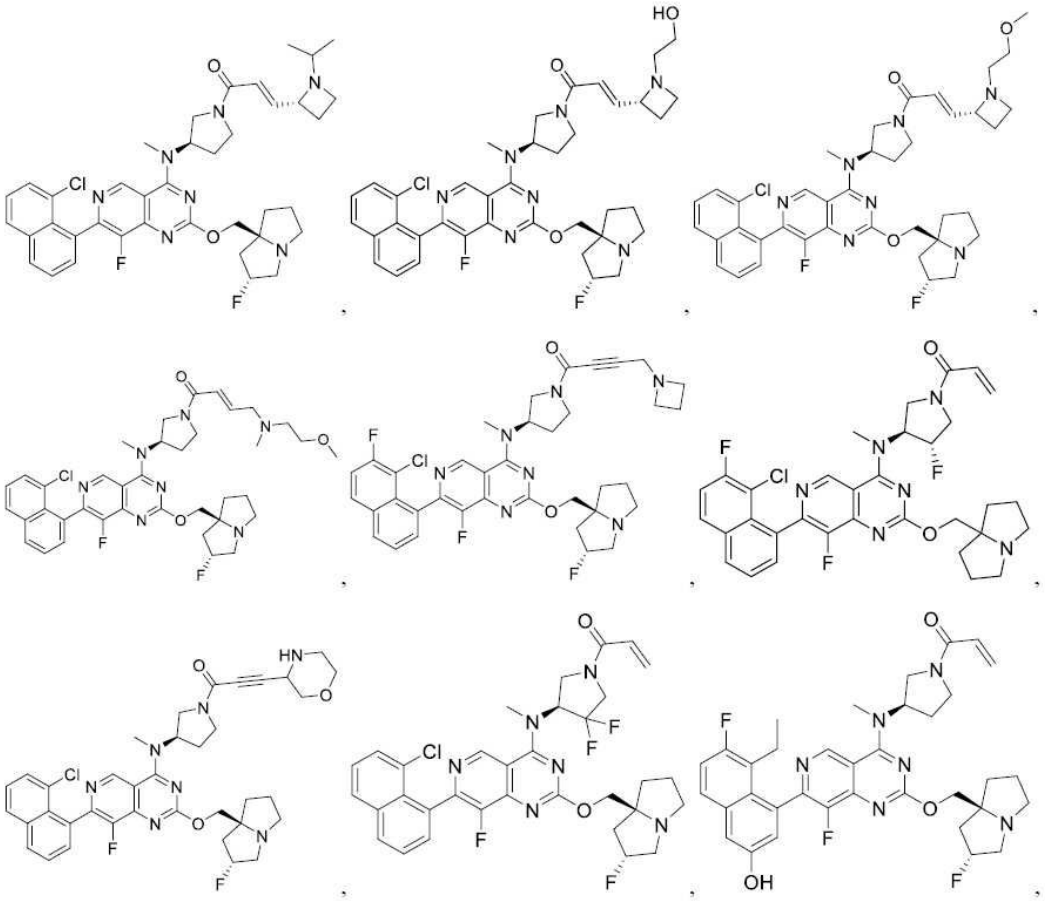


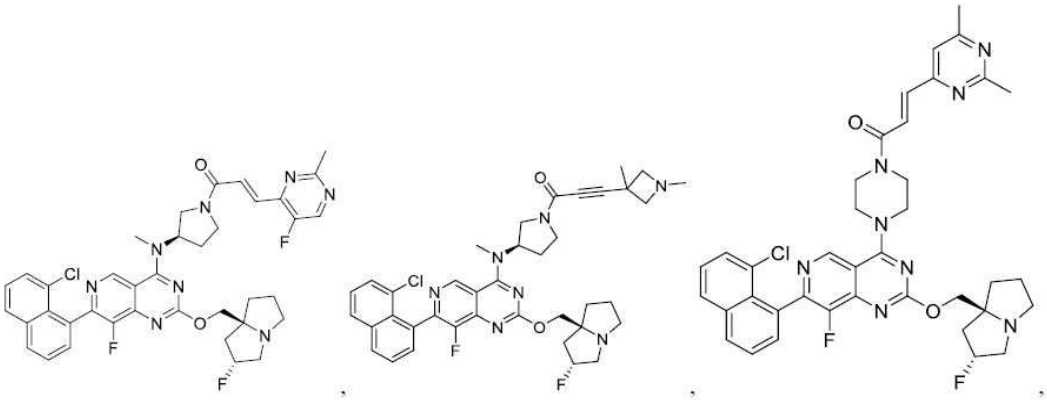
[1124]

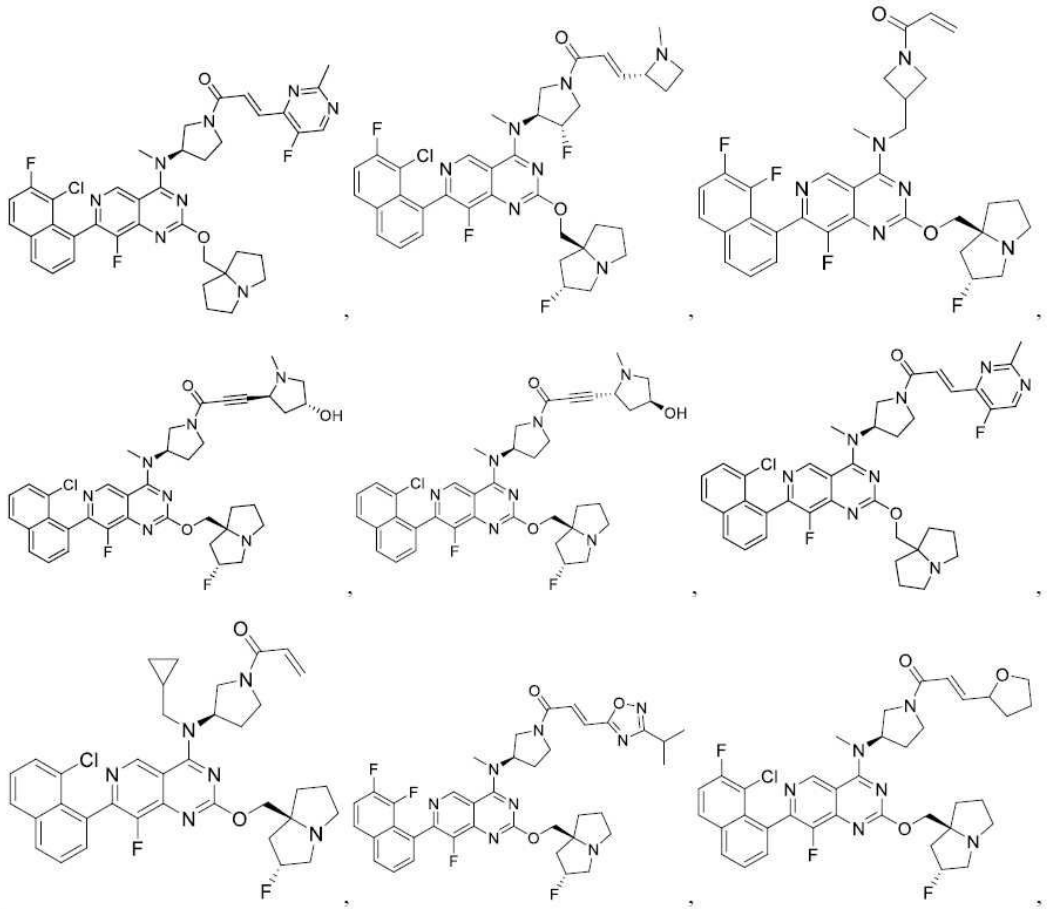


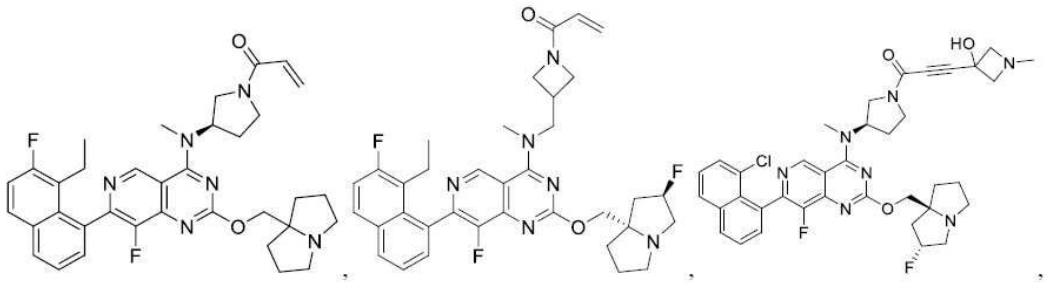
[1125]

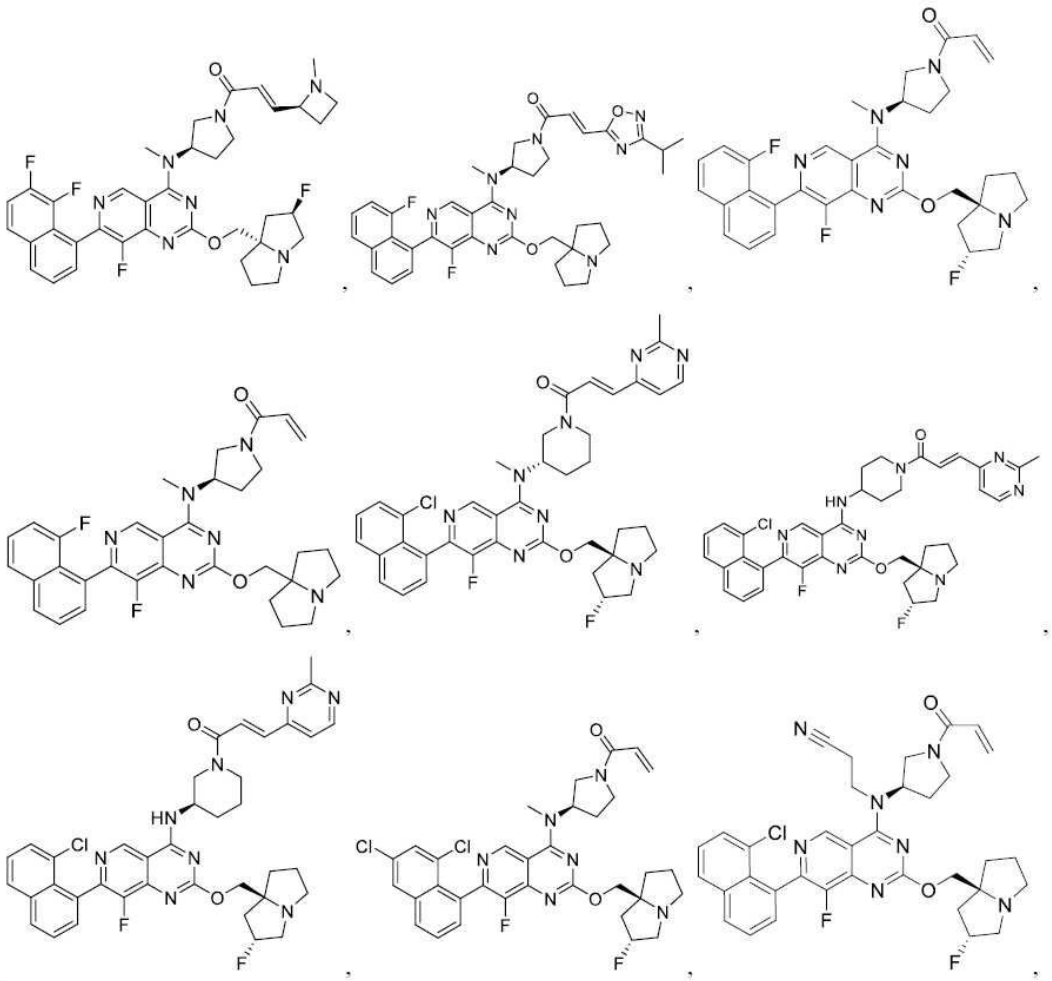


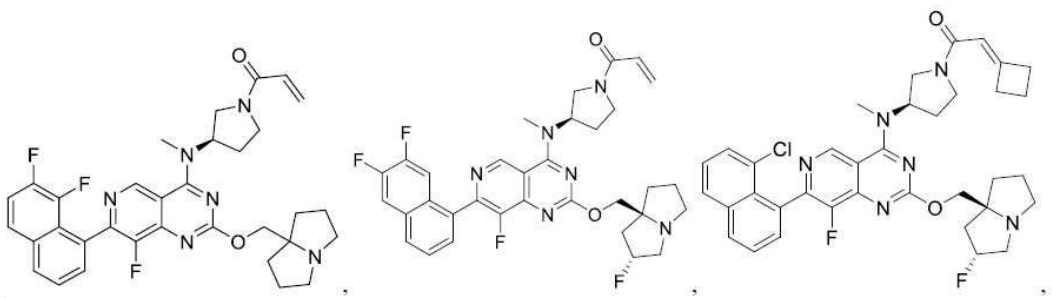
[1126] 

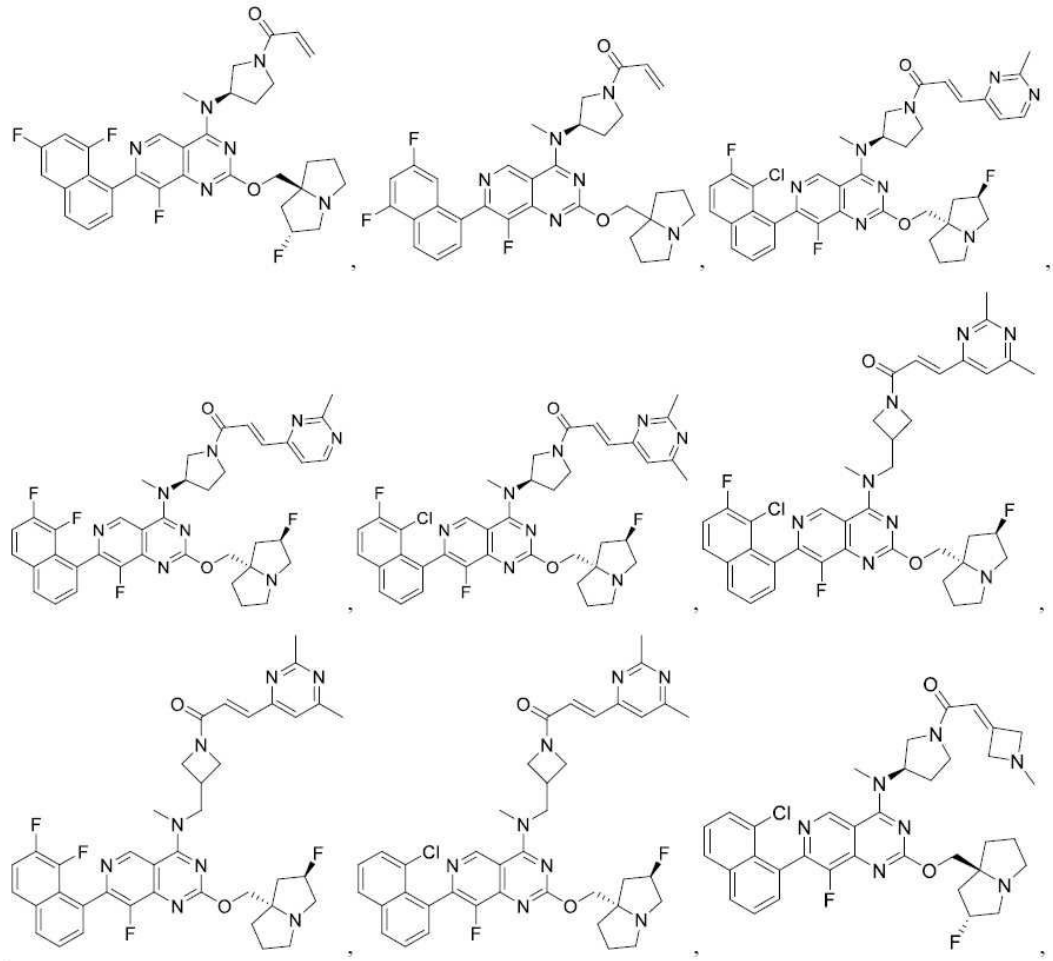
[1127] 

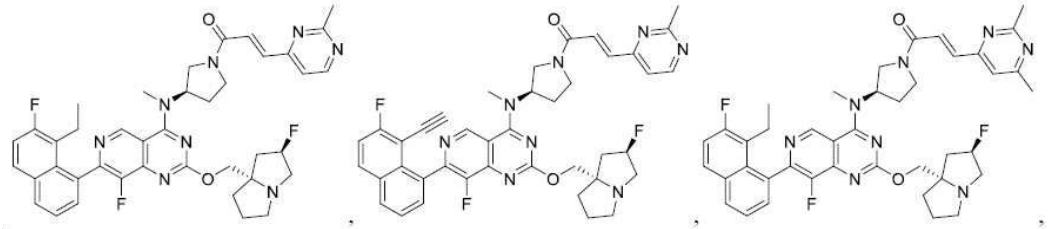
[1128] 

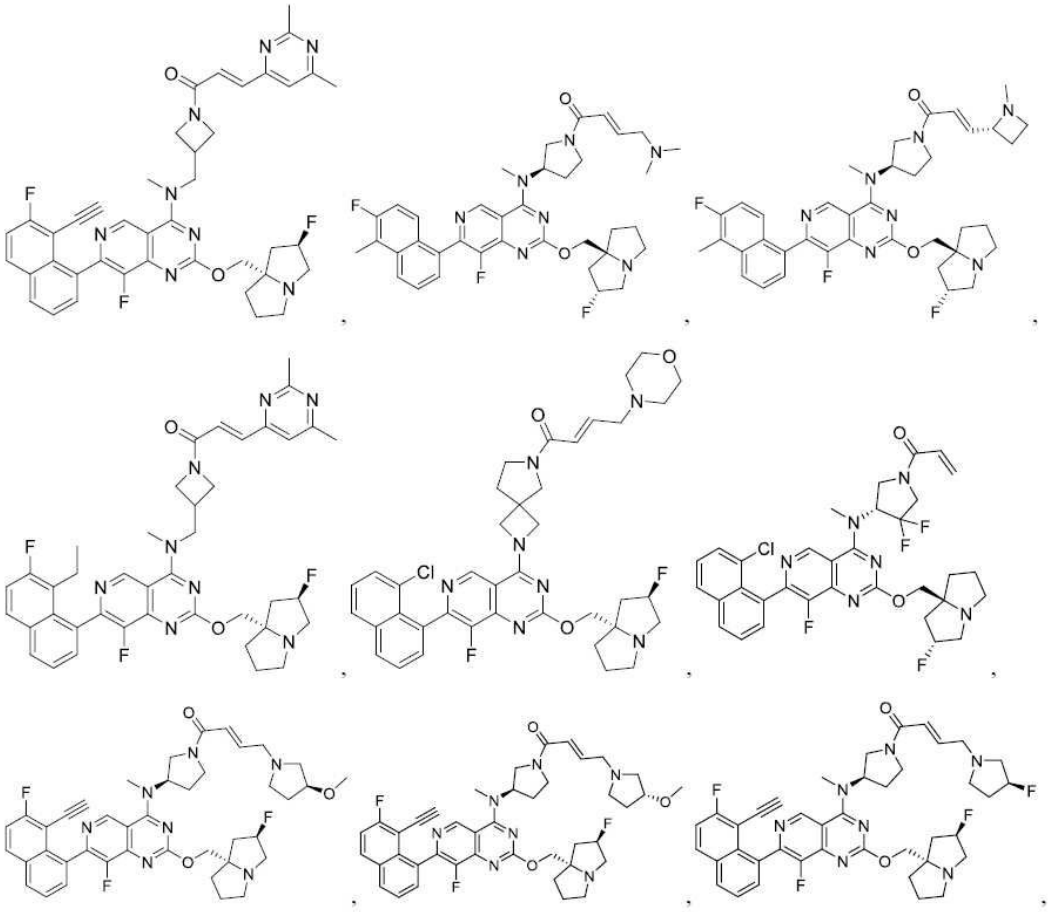
[1129] 

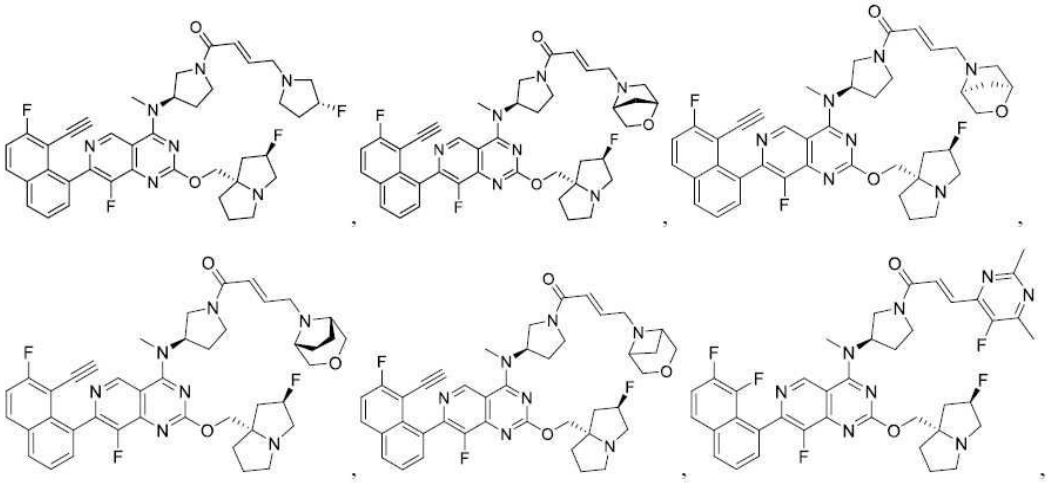
[1130] 

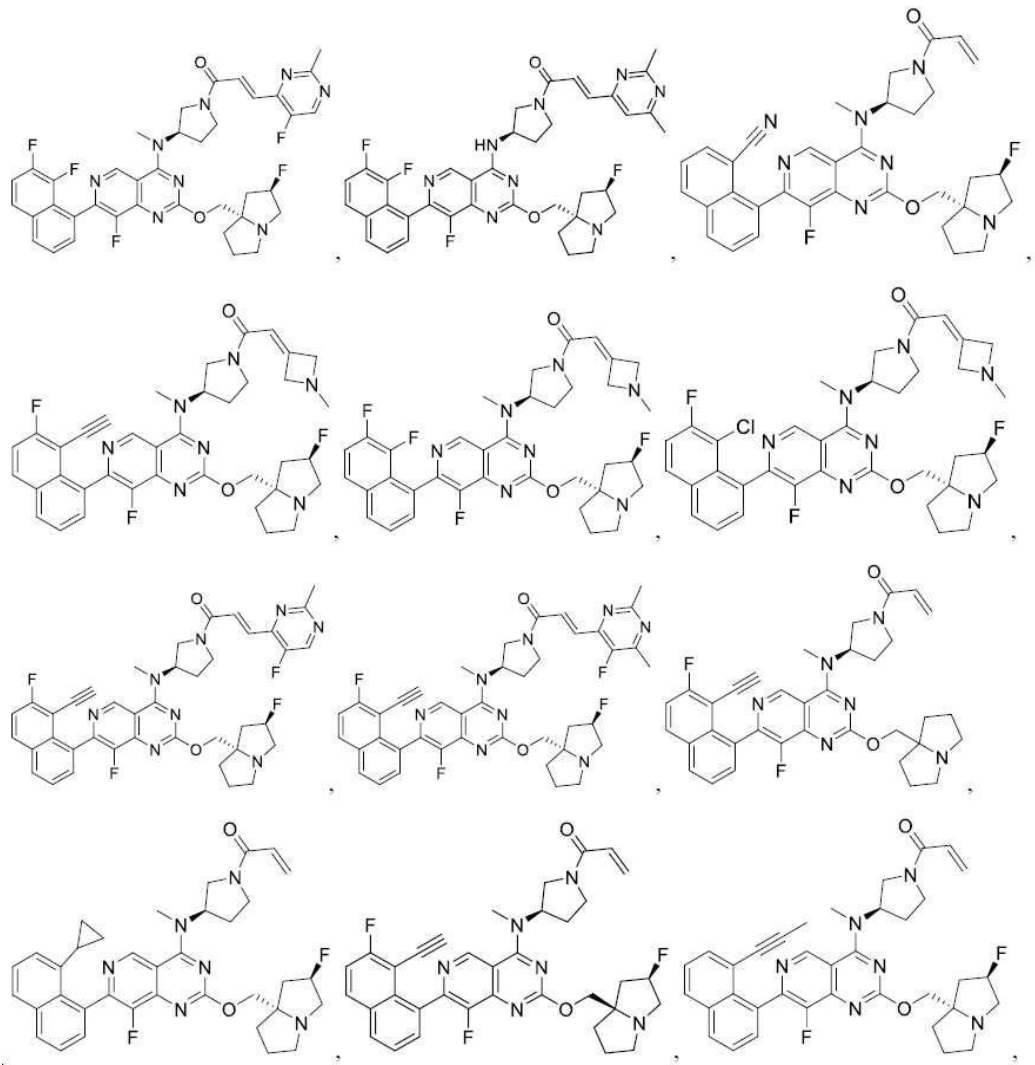
[1131] 

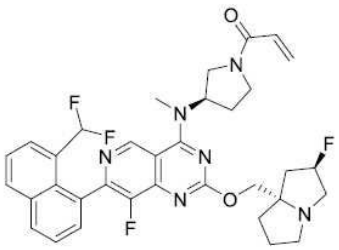
[1132] 

[1133] 

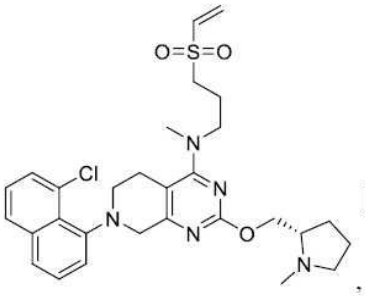
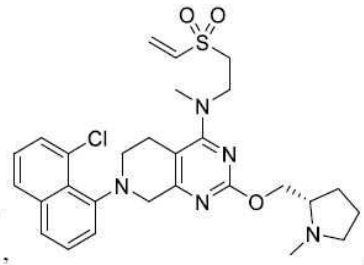
[1134] 

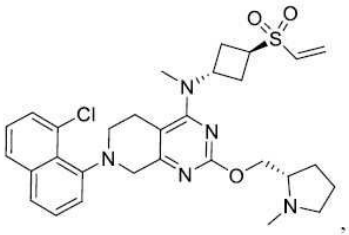
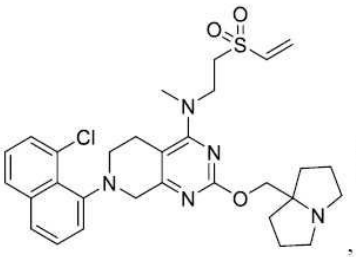
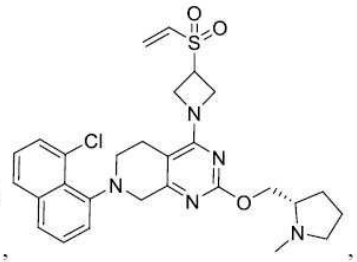
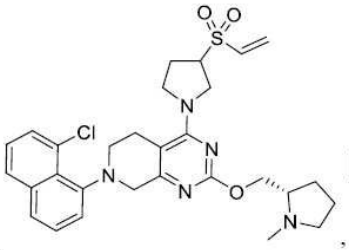
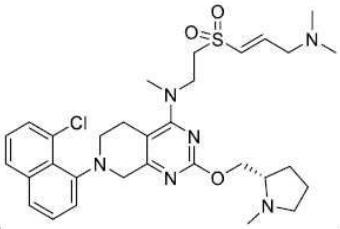
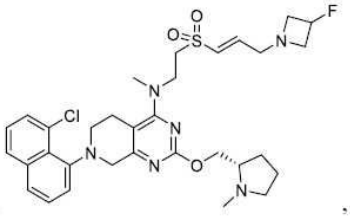
[1135] 

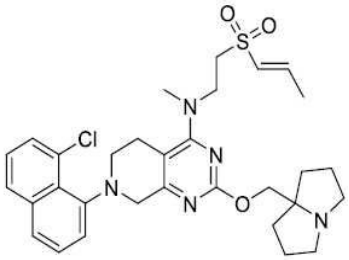
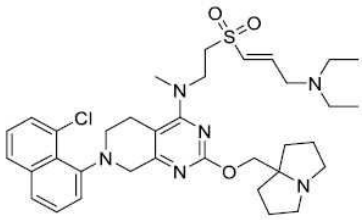
[1136] 

[1137]  및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

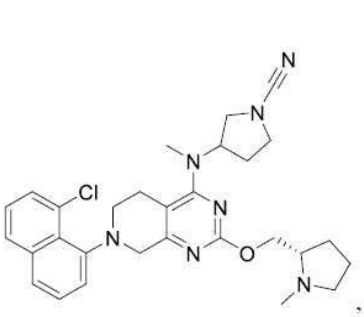
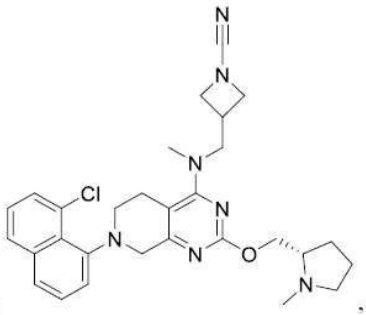
[1138] 구현예 431. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

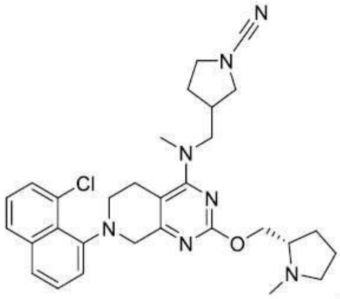
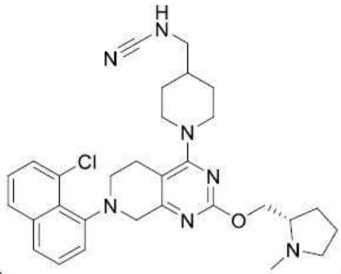
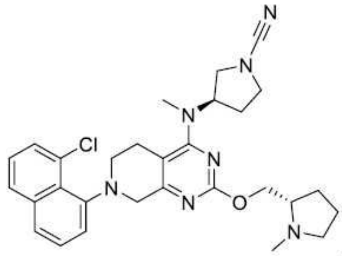
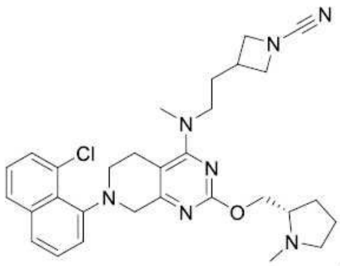
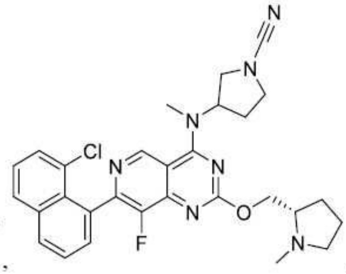
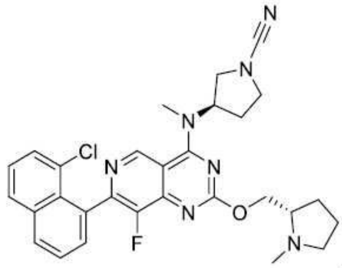
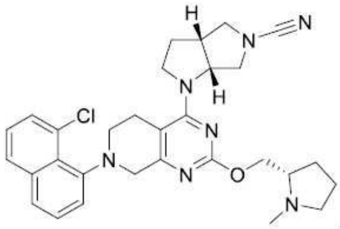
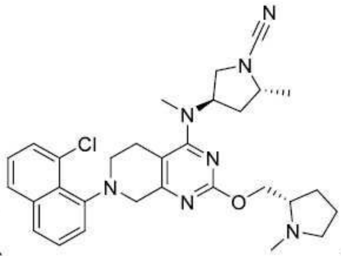
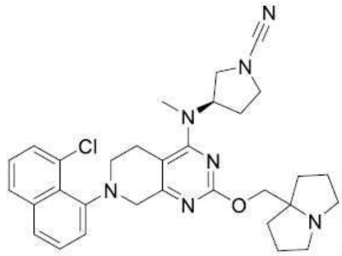
[1139]  ,  ,

[1140]  ,  ,  ,
 ,  ,  ,

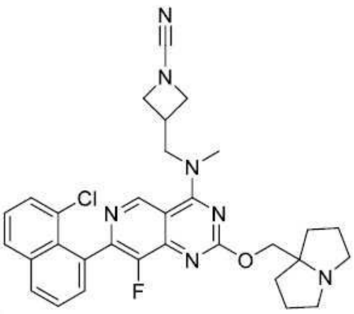
[1141]  및  ; 및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

[1142] 구현예 432. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

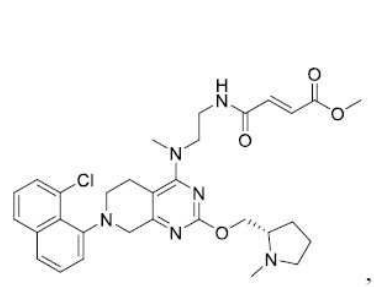
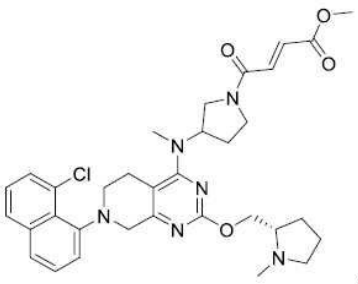
[1143]  ,  ,

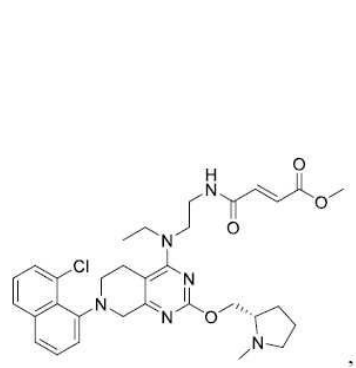
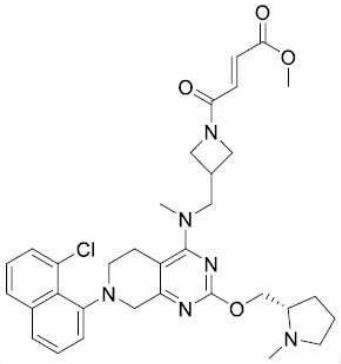
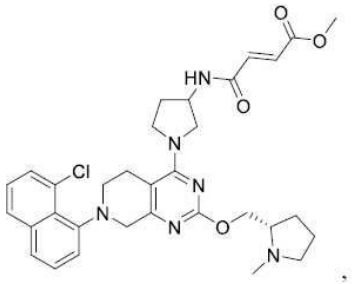
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

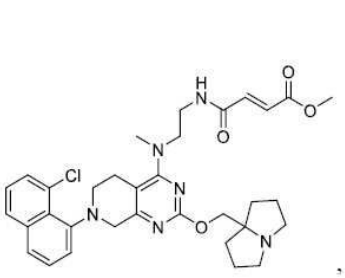
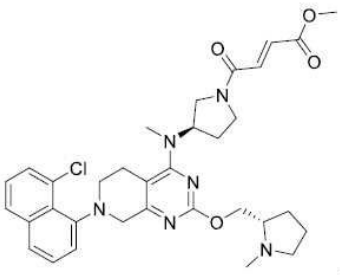
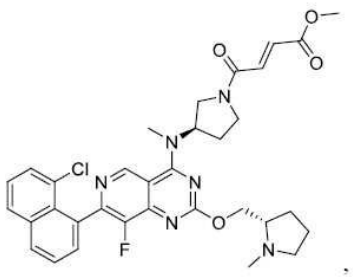
[1144] 및

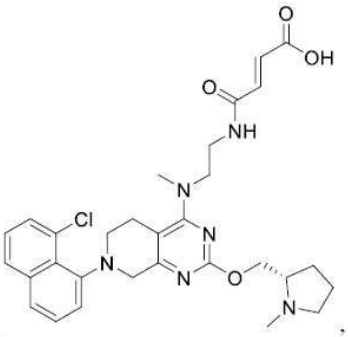
 ; 및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

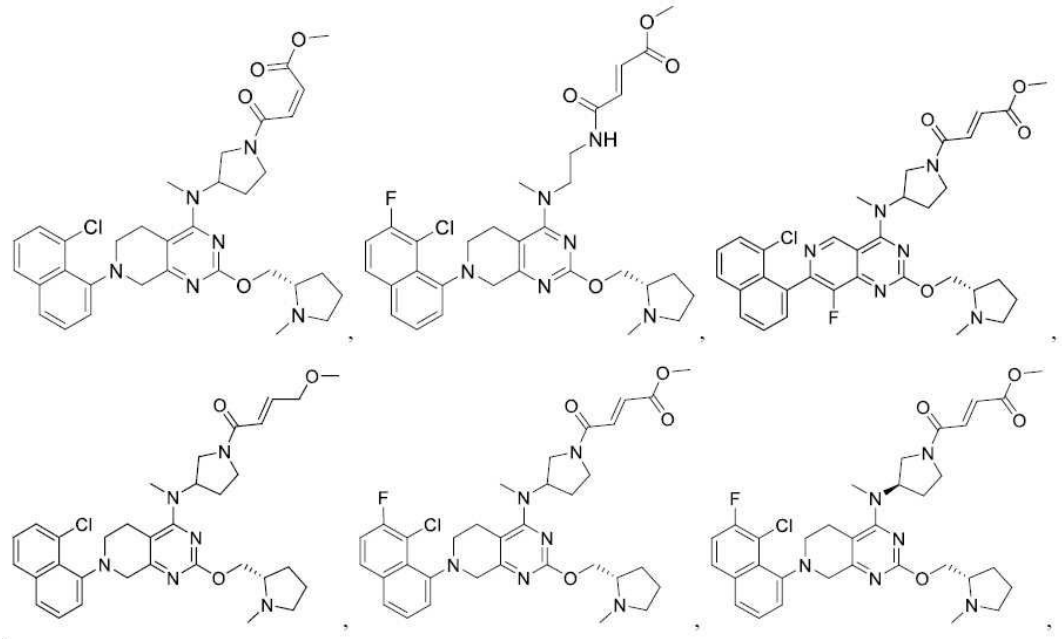
[1145] 구현예 433. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

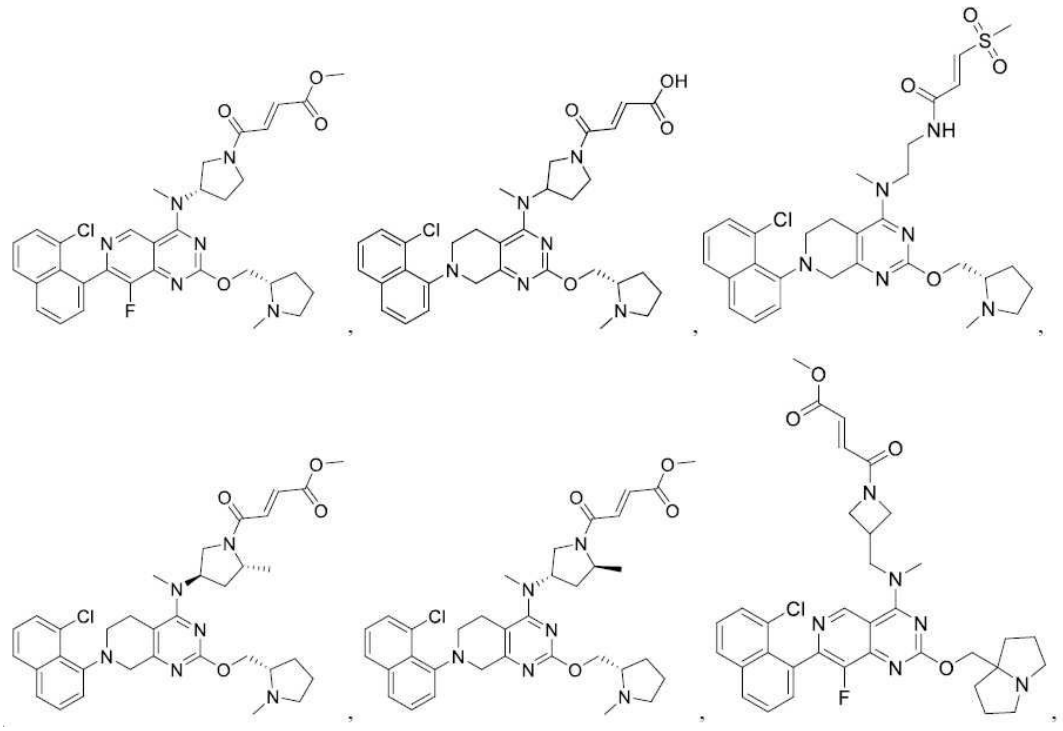
[1146]  ,  ,

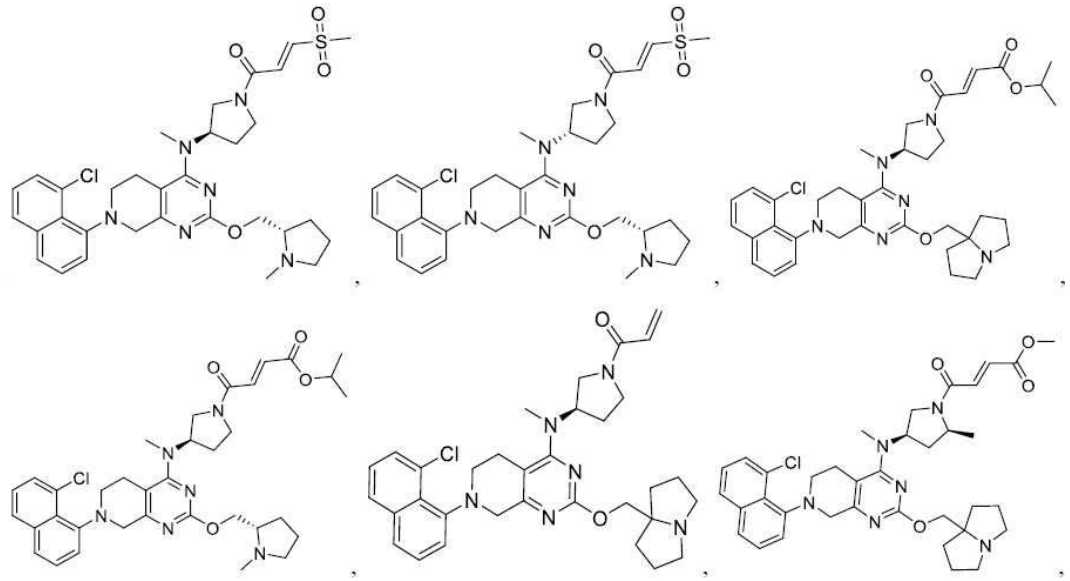
[1147]  ,  ,  ,

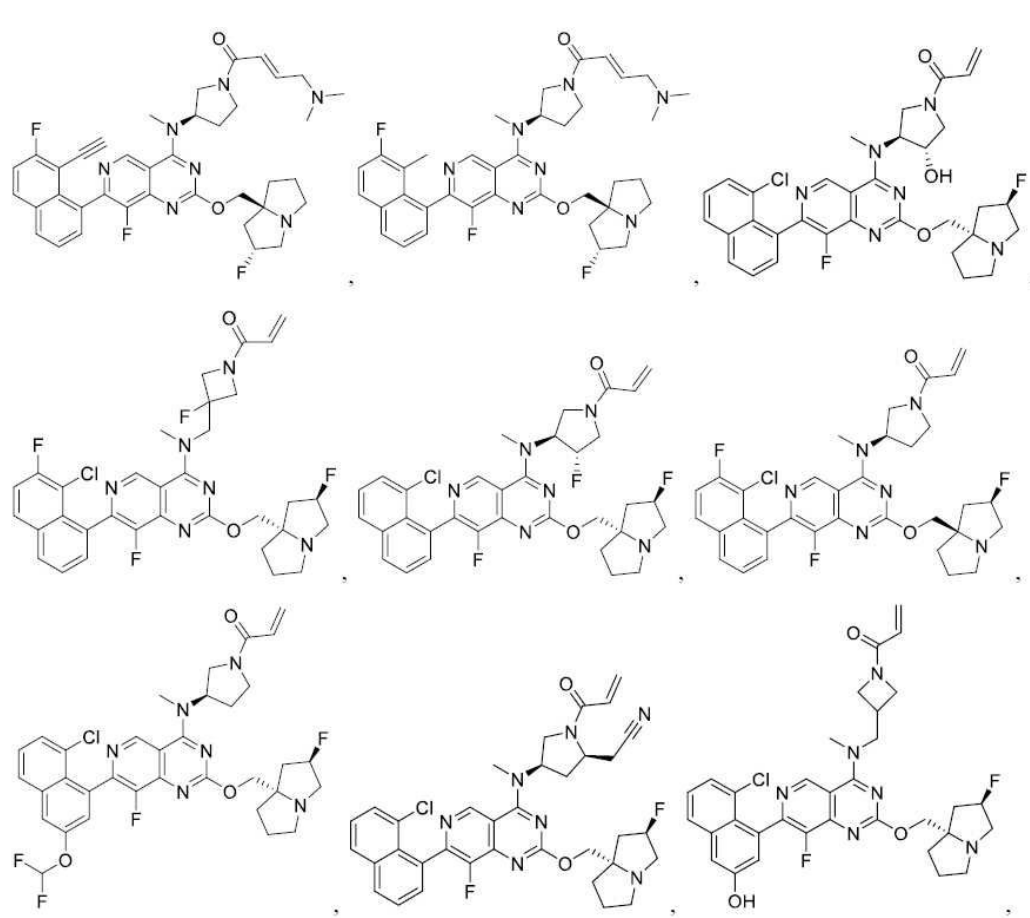
 ,  ,  ,

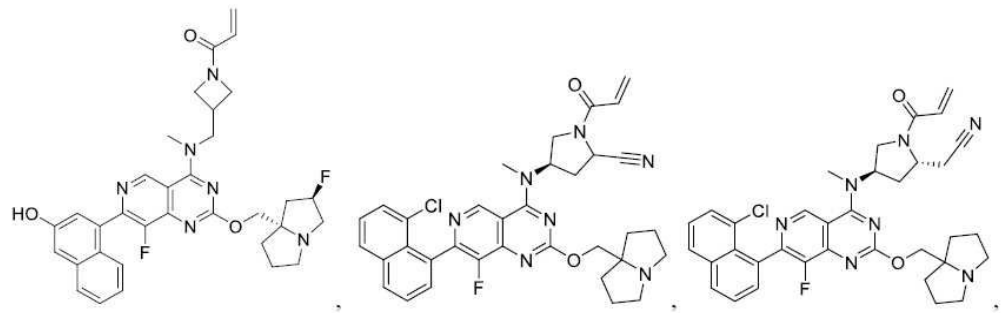
[1148]  ,

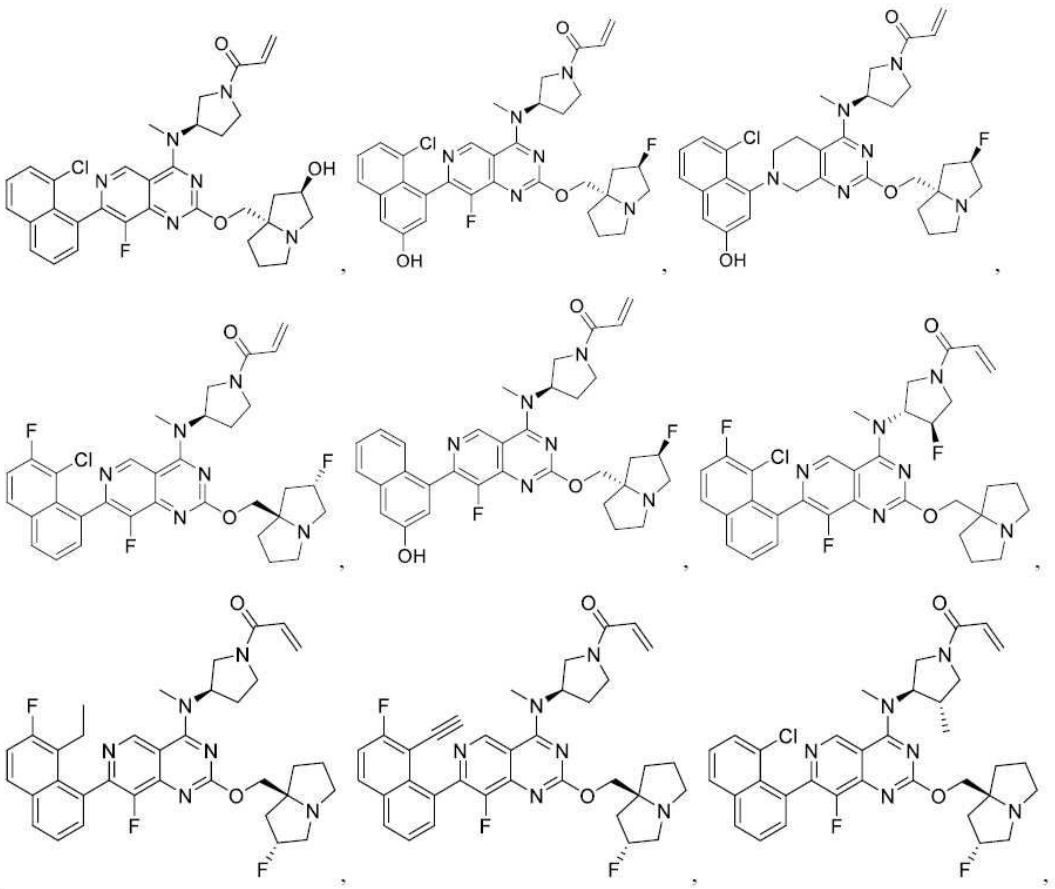
[1149] 

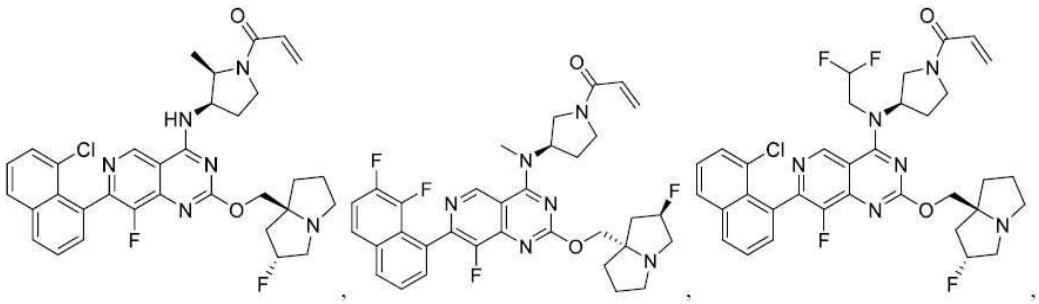
[1150] 

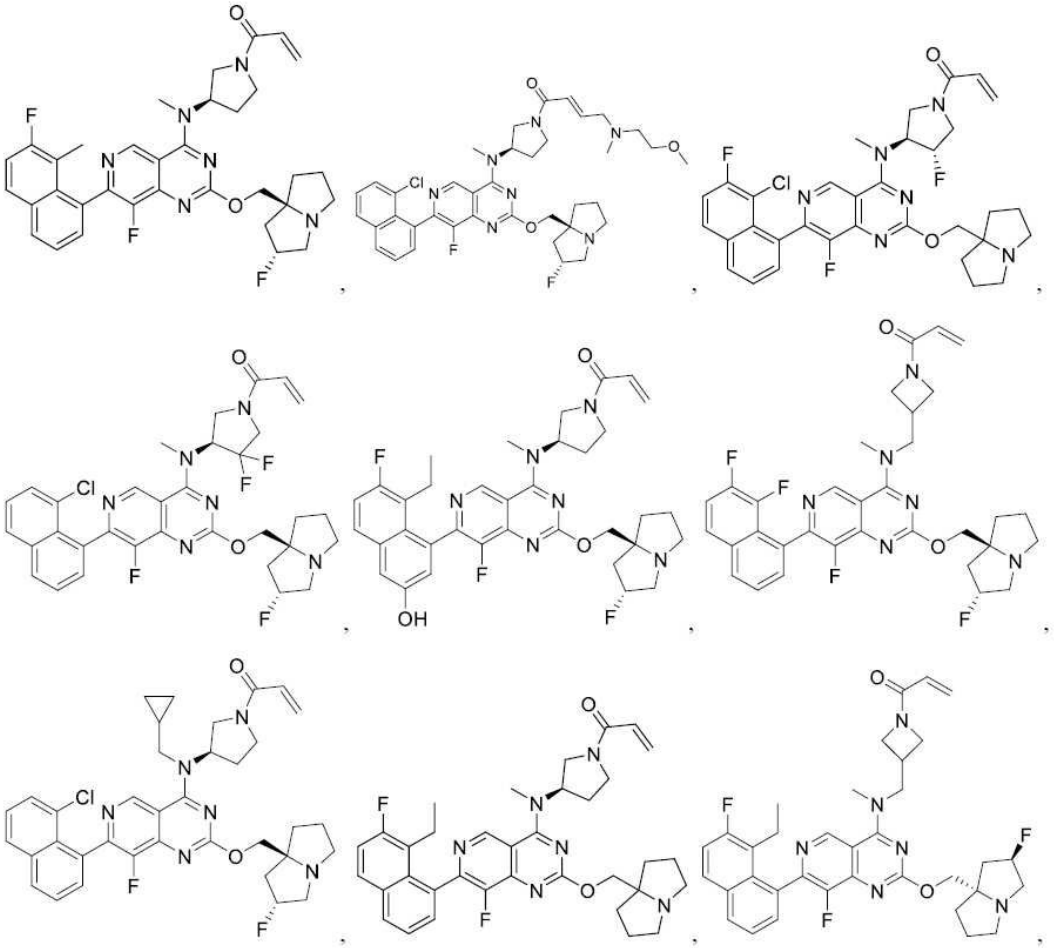
[1151] 

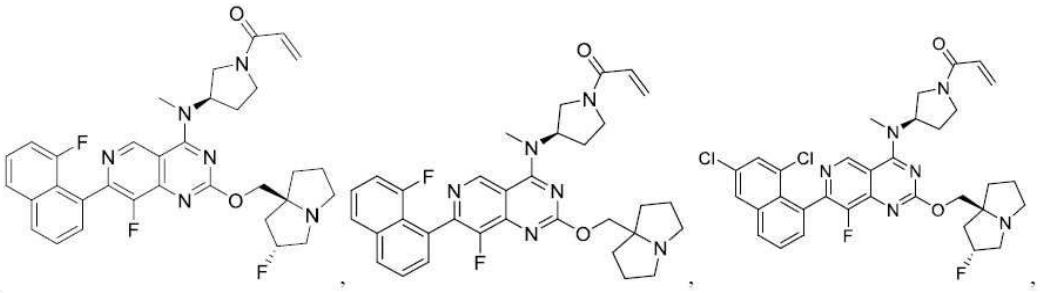
[1152] 

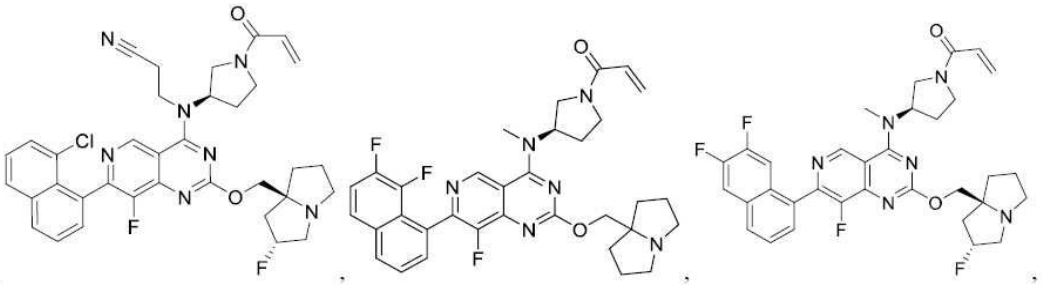
[1153] 

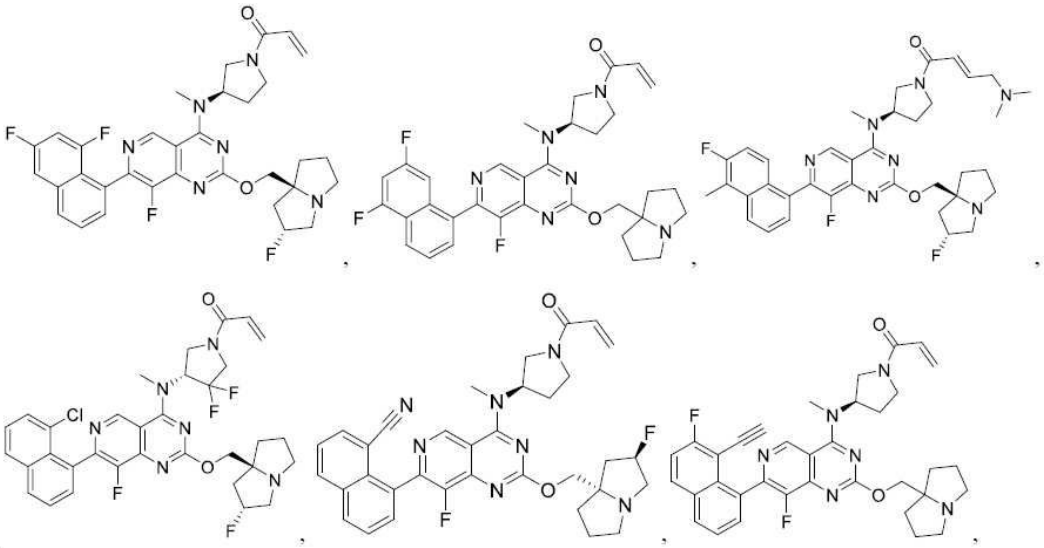
[1154] 

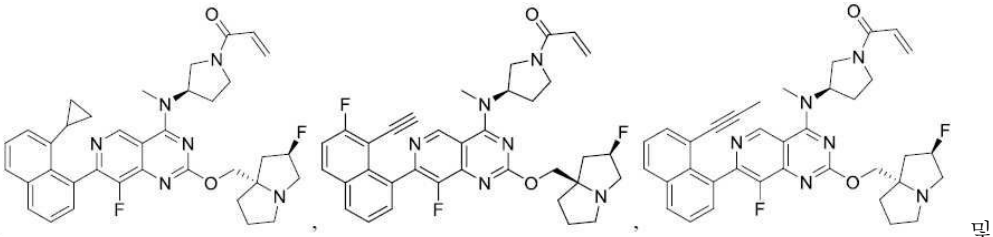
[1155] 

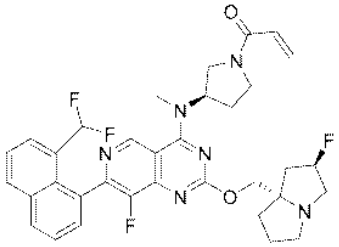
[1156] 

[1157] 

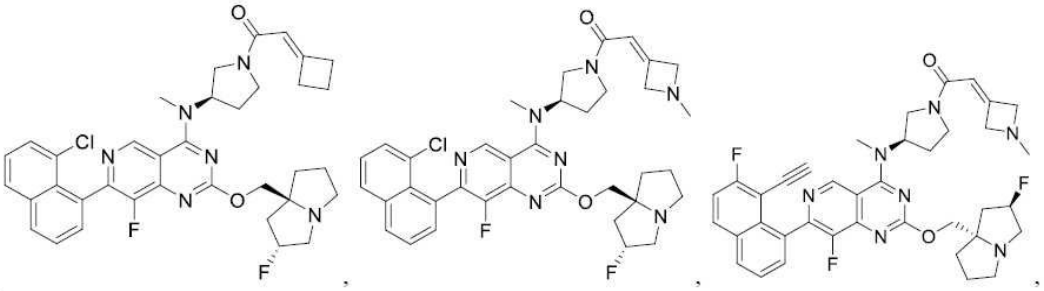
[1158] 

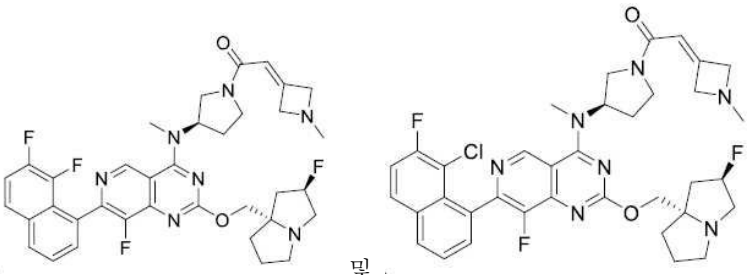
[1159] 

[1160]  및

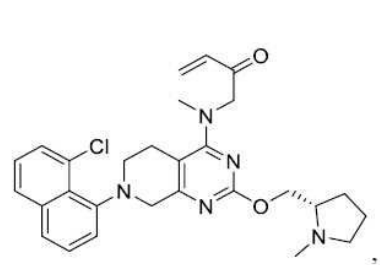
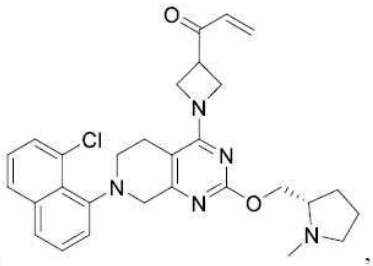
[1161]  ; 및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

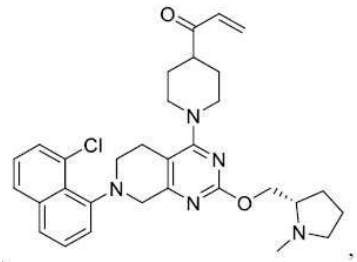
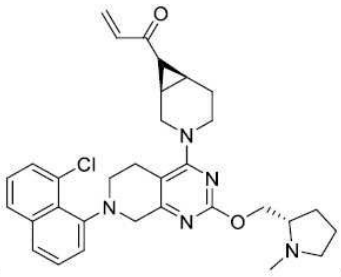
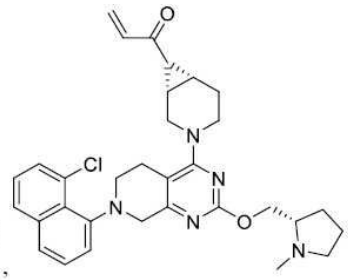
[1162] 구현예 434. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

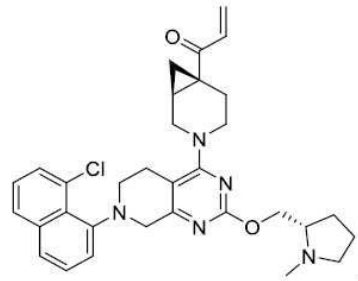
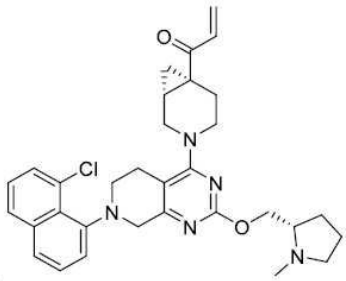
[1163] 

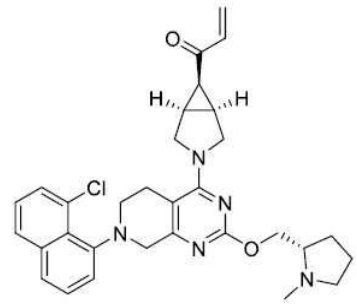
[1164]  및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

[1165] 구현예 435. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

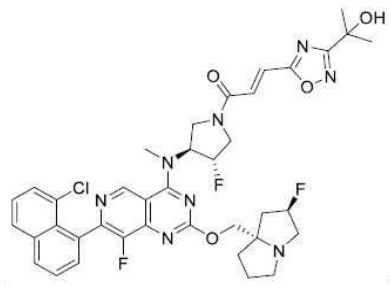
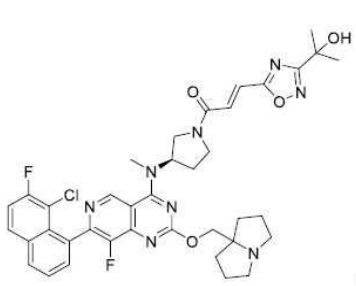
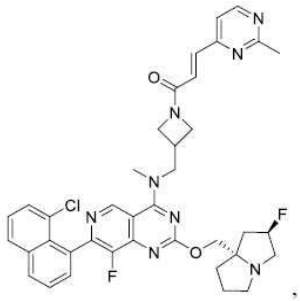
[1166]  ,  ,

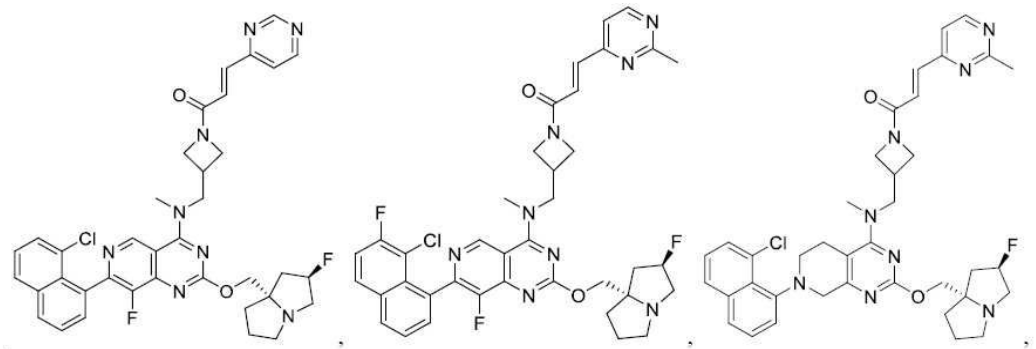
[1167]  ,  ,  ,

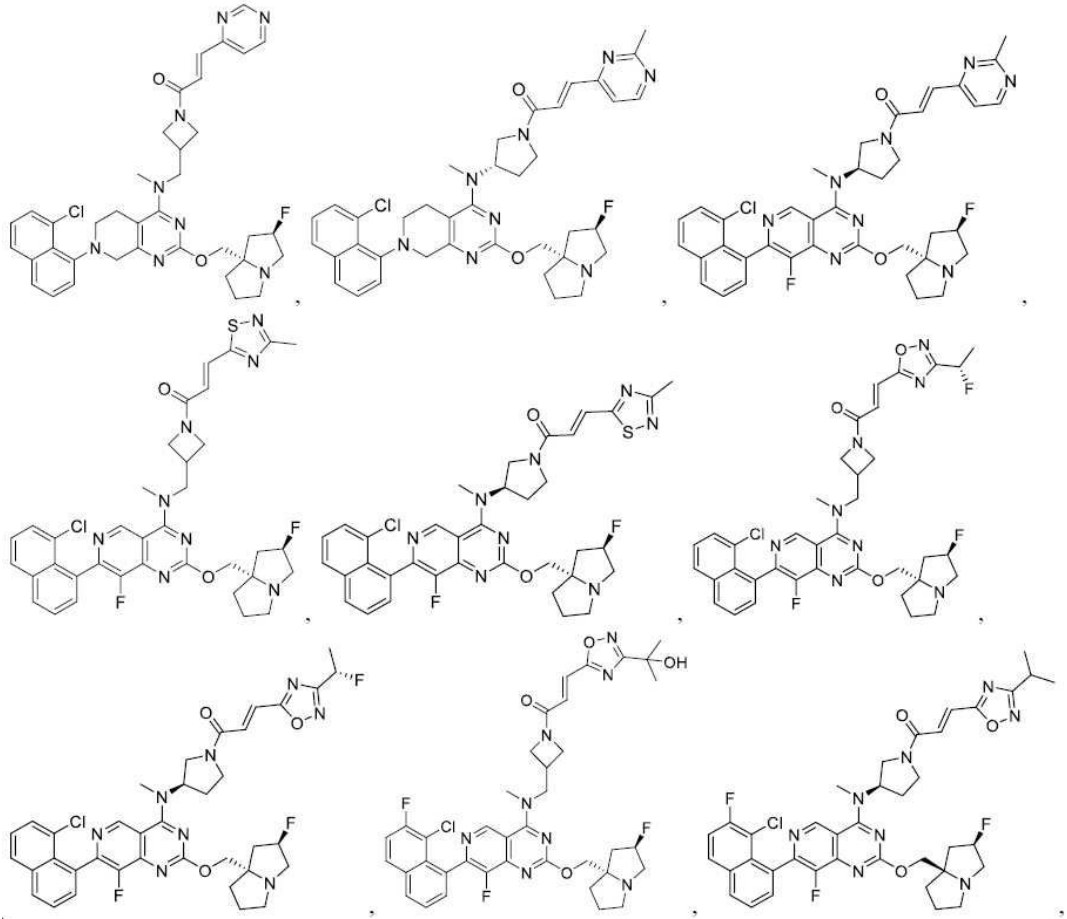
[1168]  ,  및

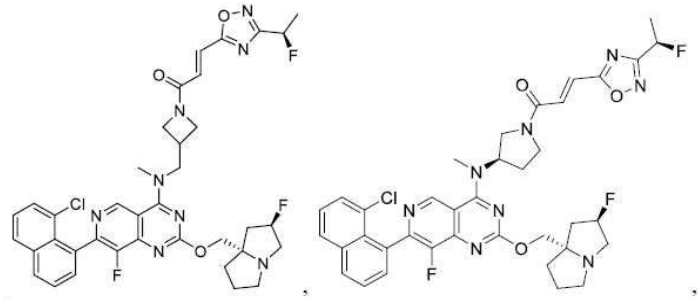
[1169]  ; 및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

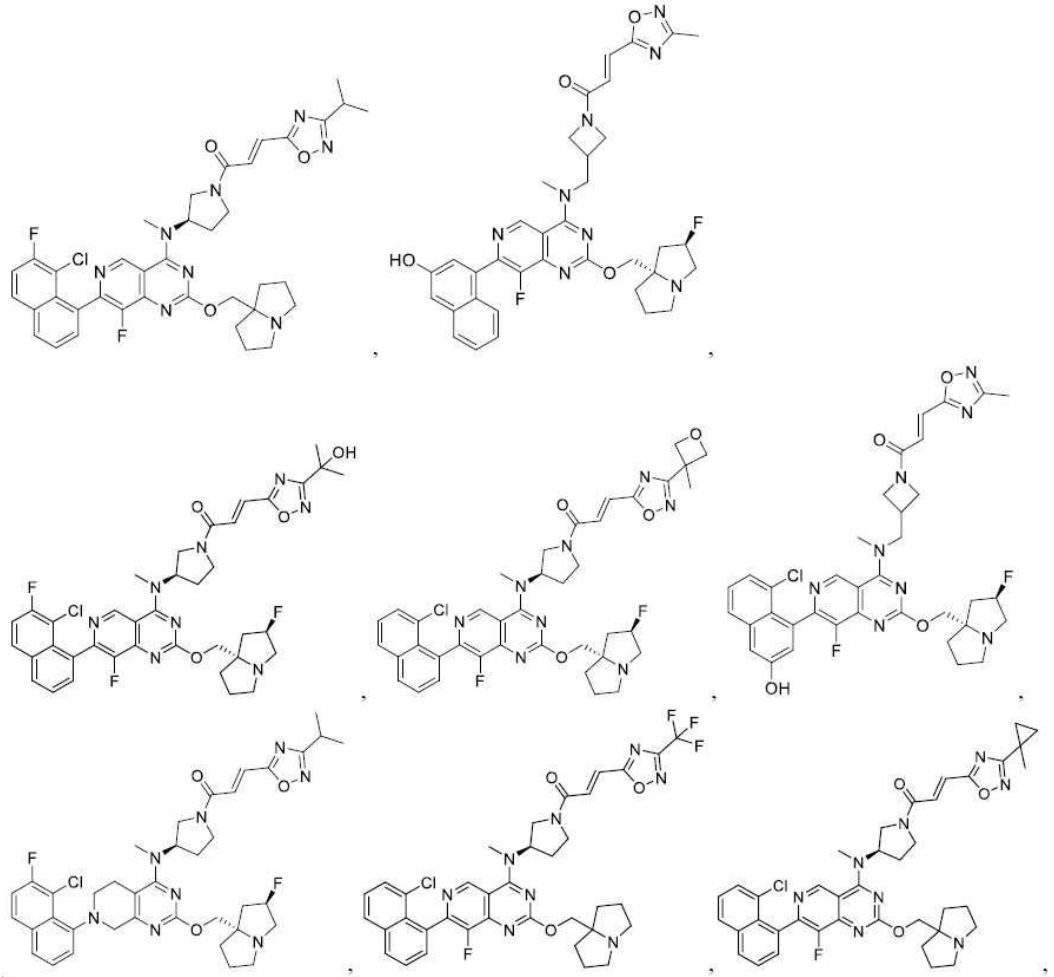
[1170] 구현예 436. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

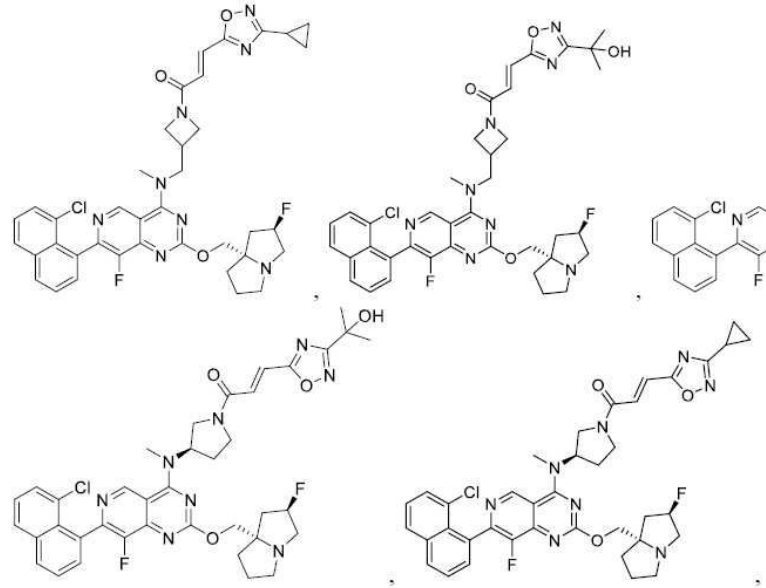
[1171]  ,  ,  ,

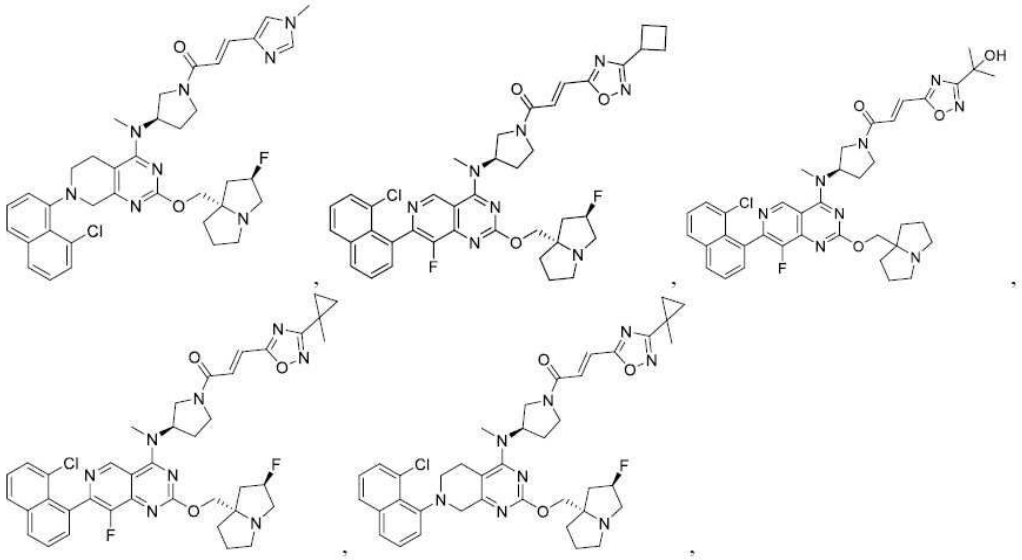
[1172] 

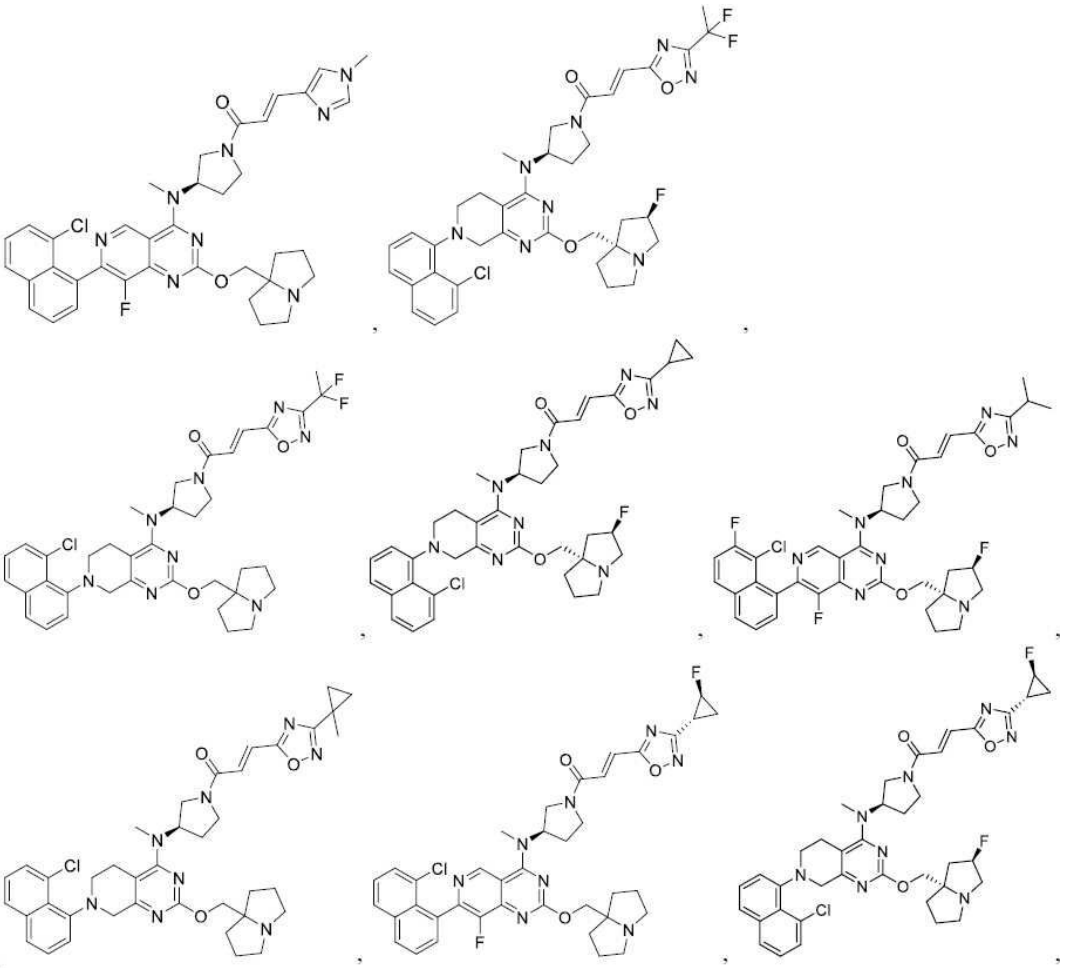
[1173] 

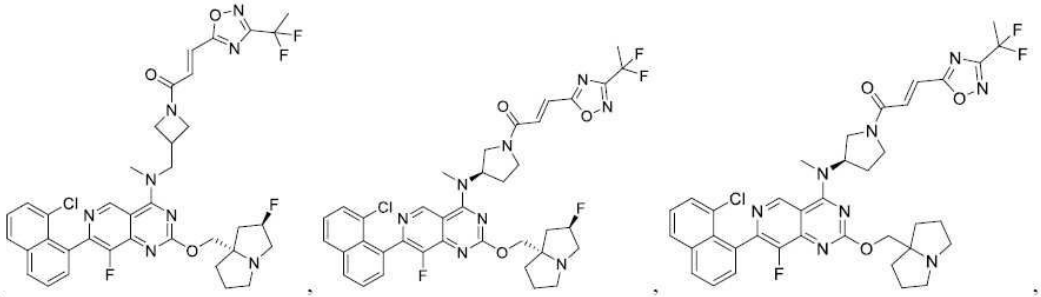
[1174] 

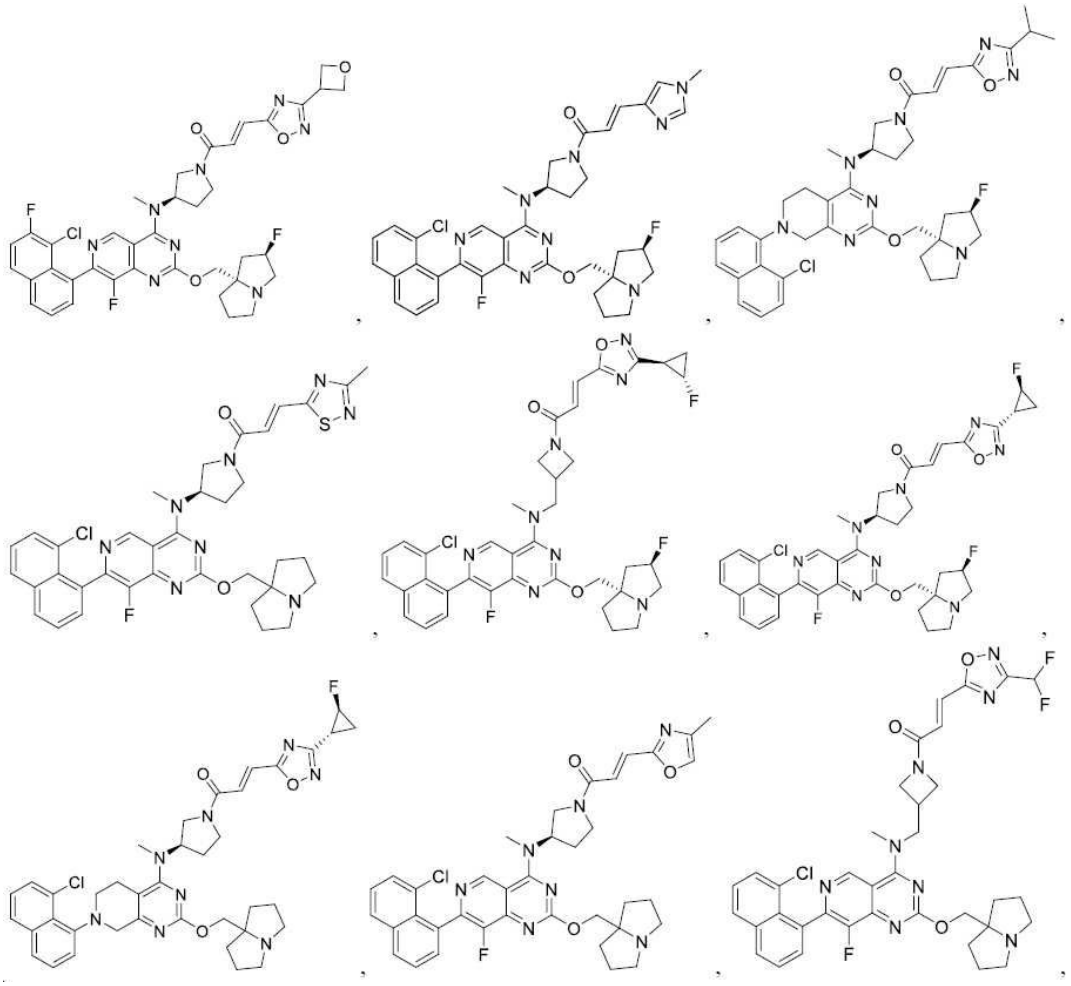
[1175] 

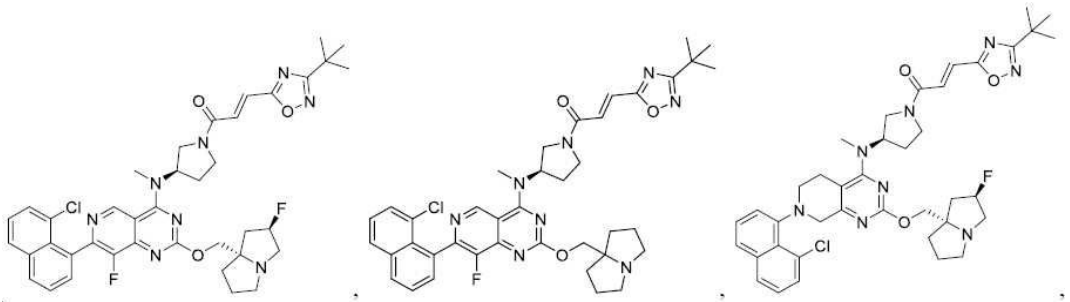
[1176] 

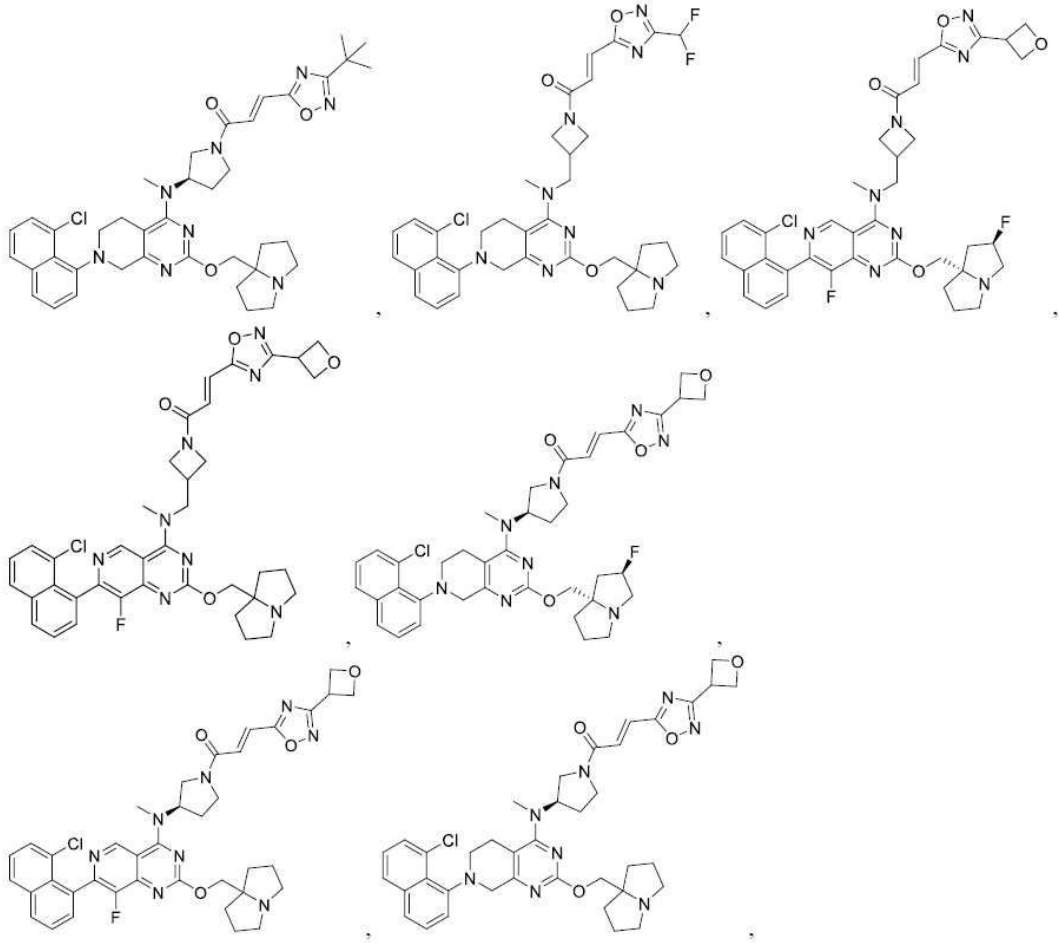
[1177] 

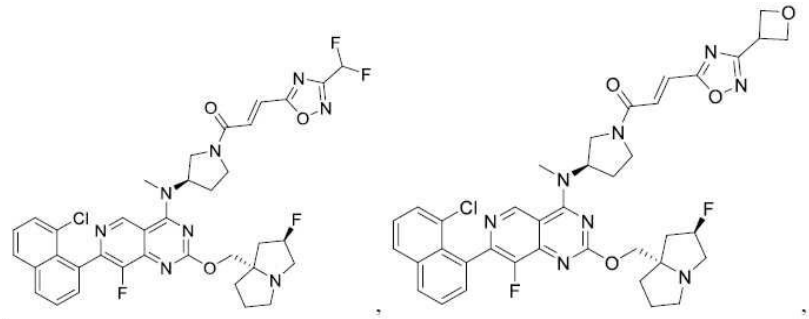
[1178] 

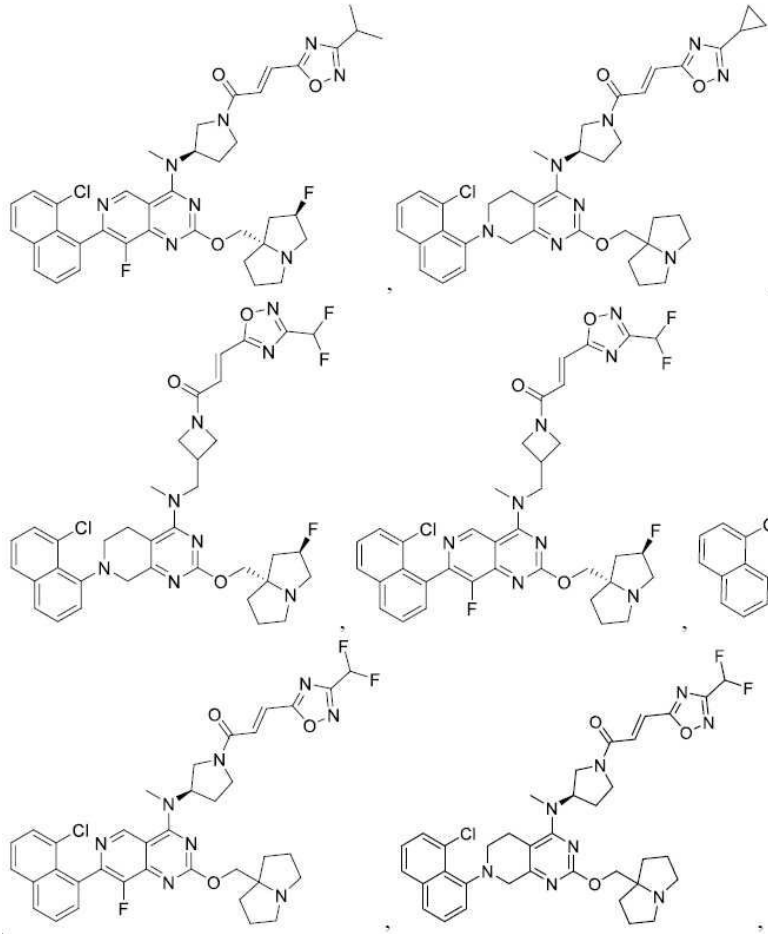
[1179] 

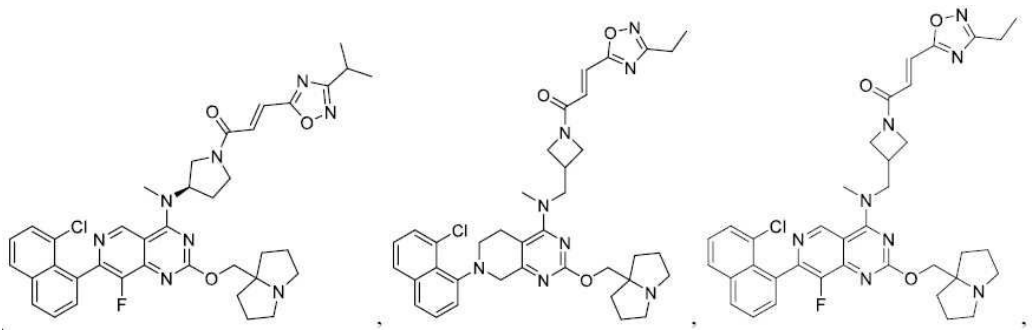
[1180] 

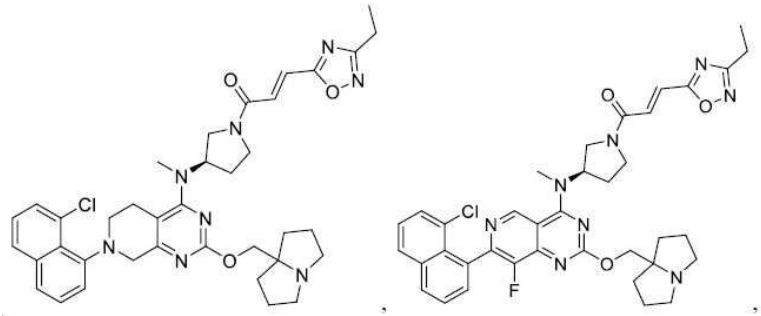
[1181] 

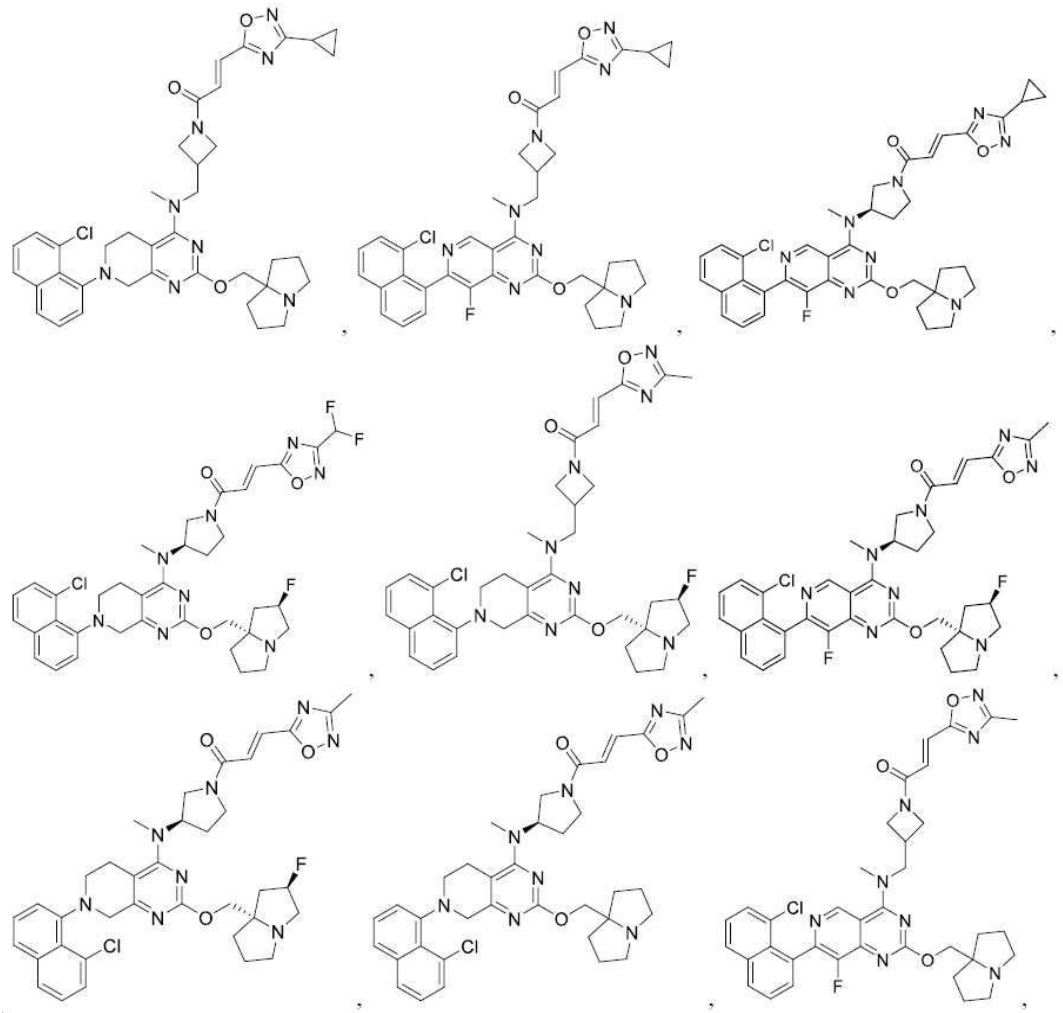
[1182] 

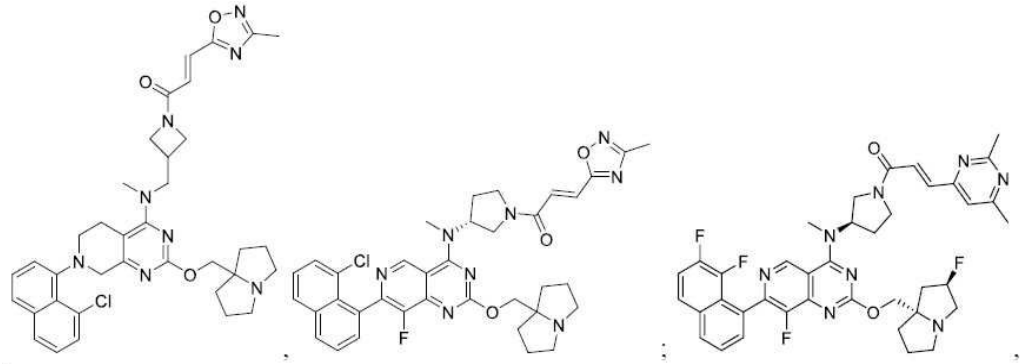
[1183] 

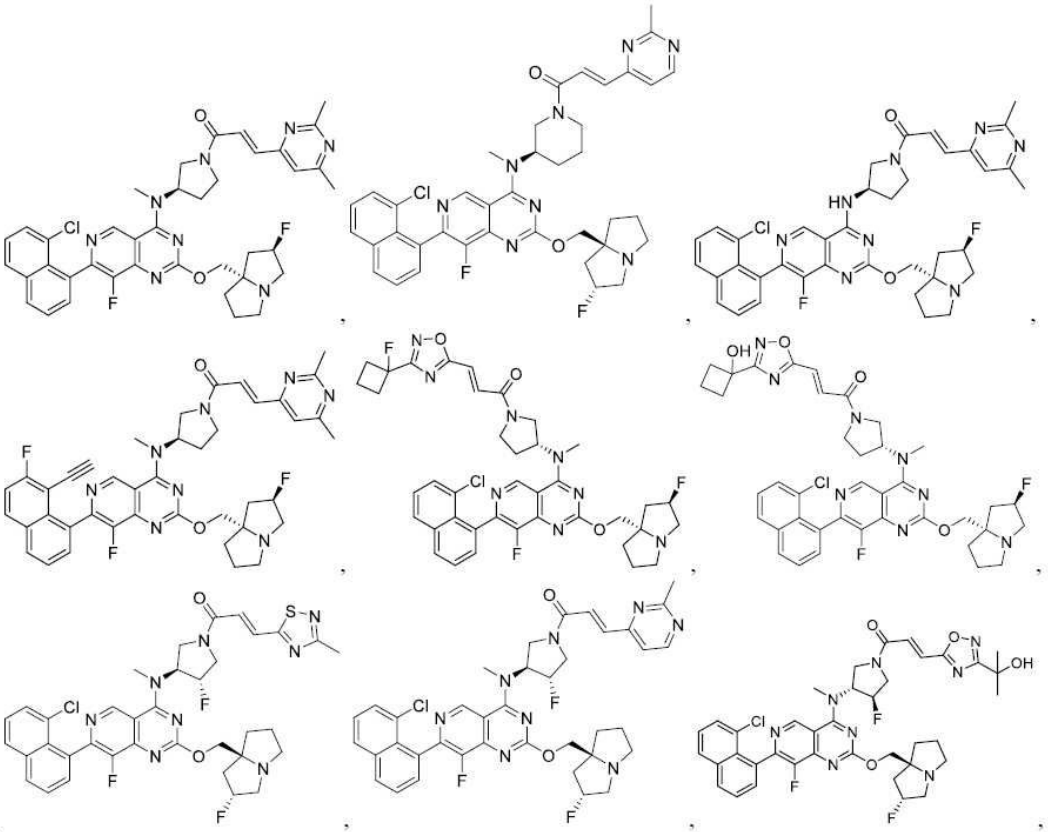
[1184] 

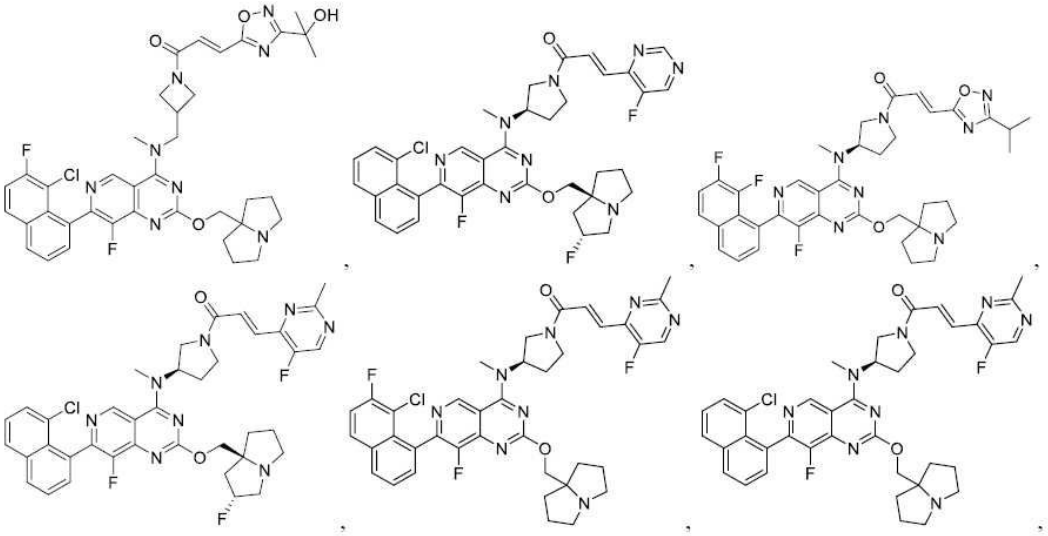
[1185] 

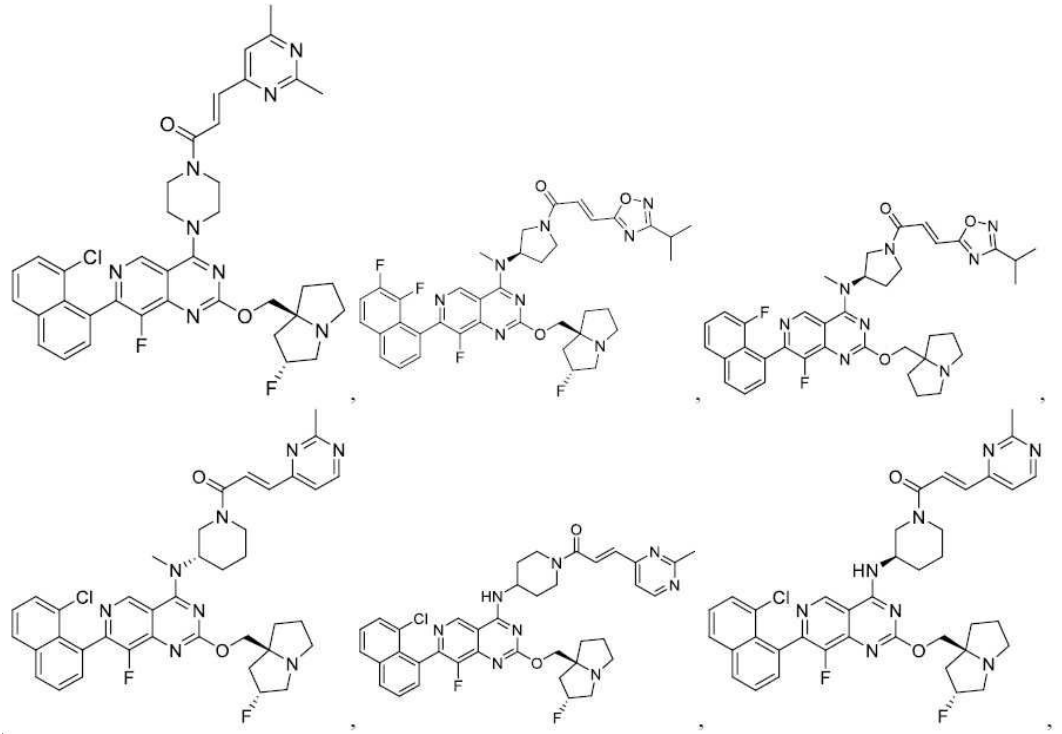
[1186] 

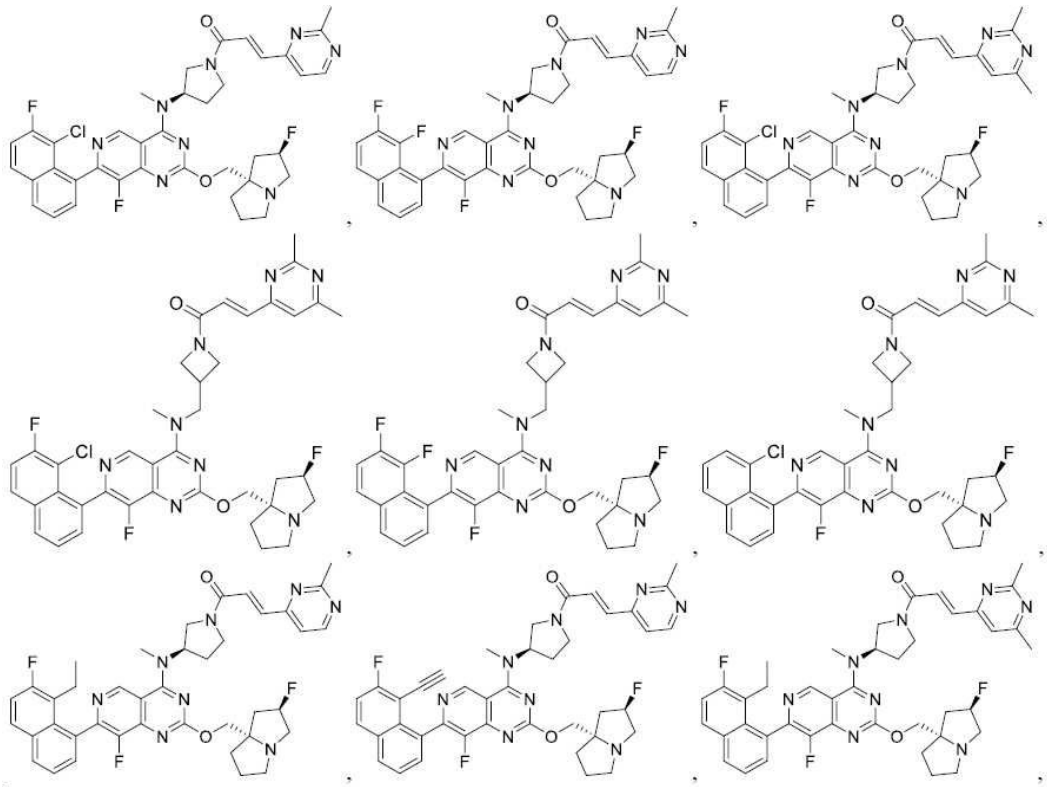
[1187] 

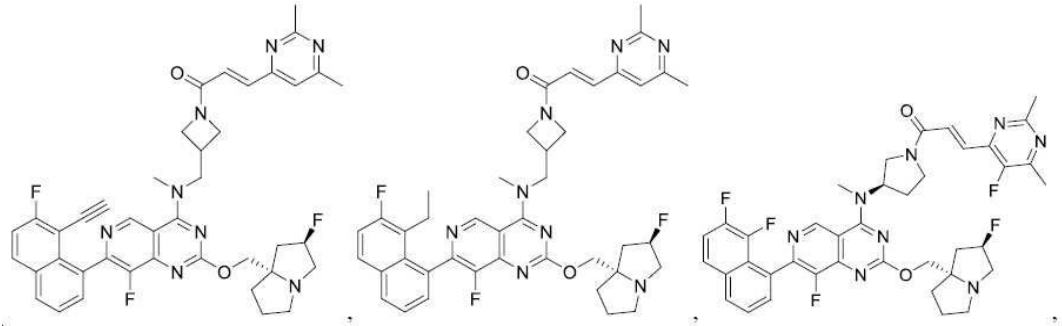
[1188] 

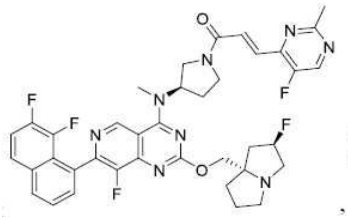
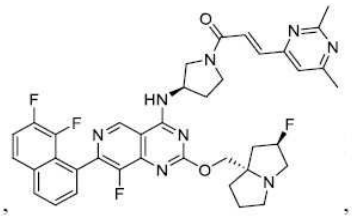
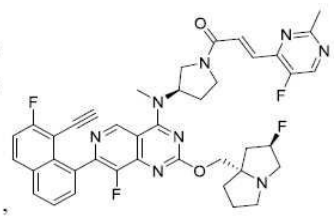
[1189] 

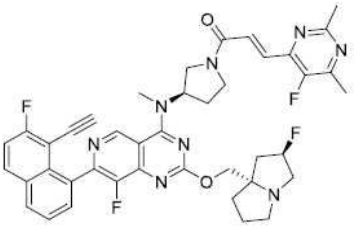
[1190] 

[1191] 

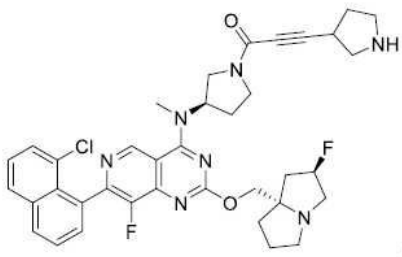
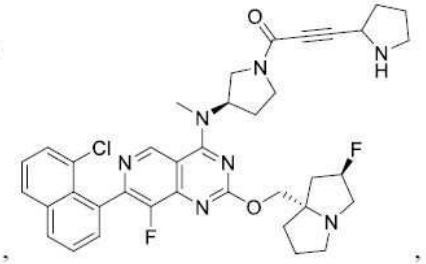
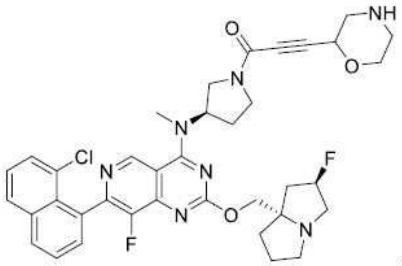
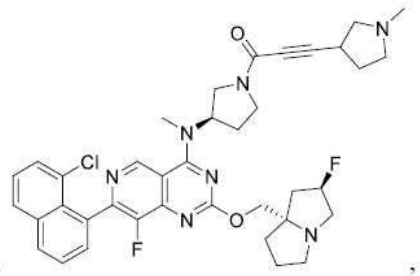
[1192] 

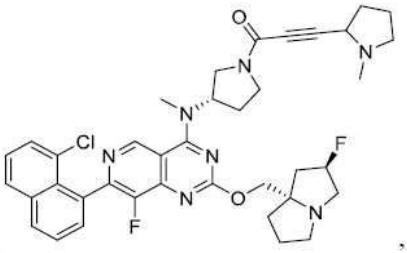
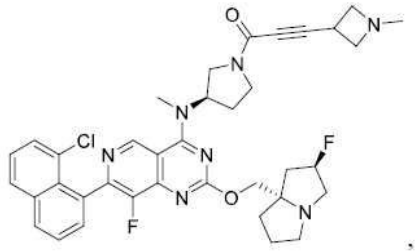
[1193] 

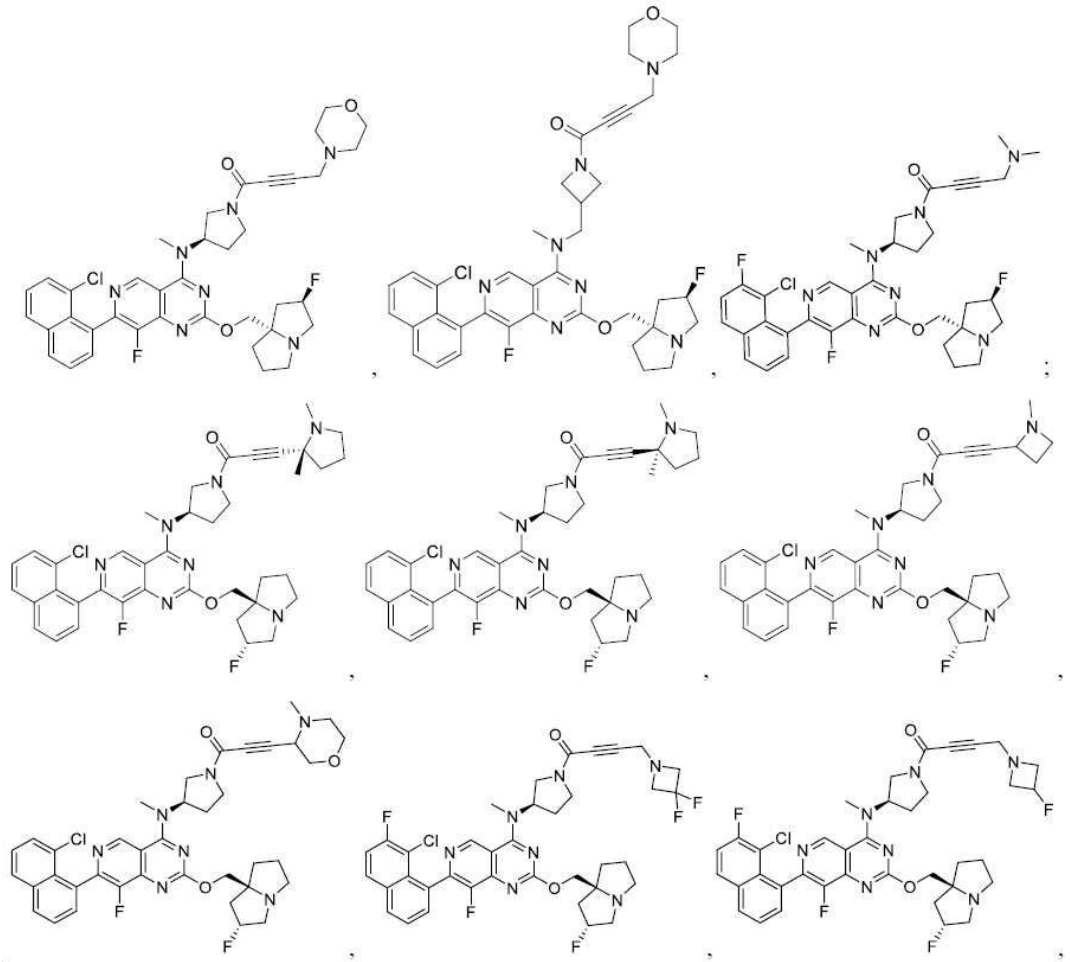
[1194]  ,  ,  및

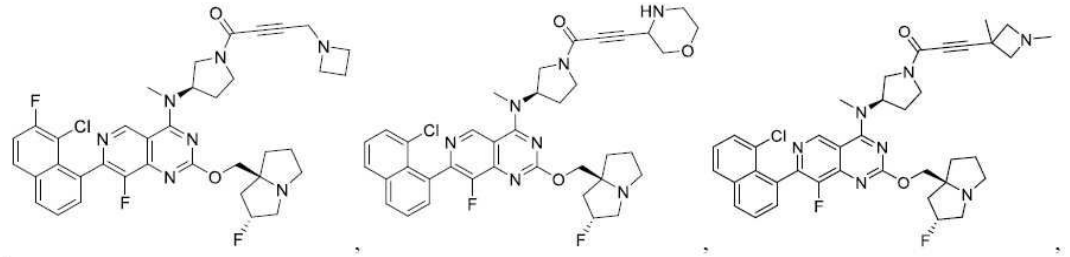
[1195]  및 이의 모든 염 및 동위원소체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

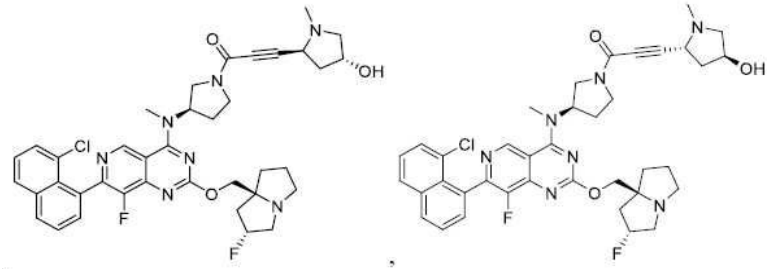
[1196] 구현예 437. 구현예 1 또는 11에 있어서,

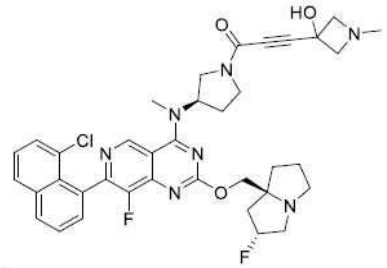
[1197]  ,  ,  , 

[1198]  , 

[1199] 

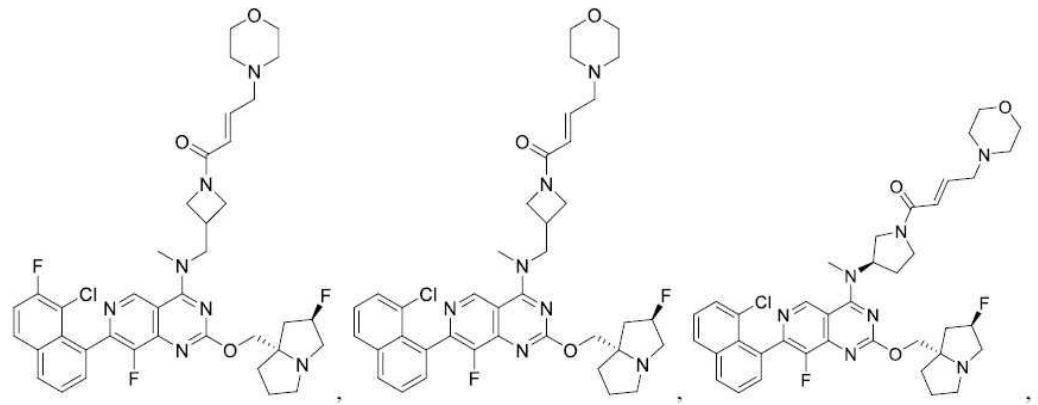
[1200] 

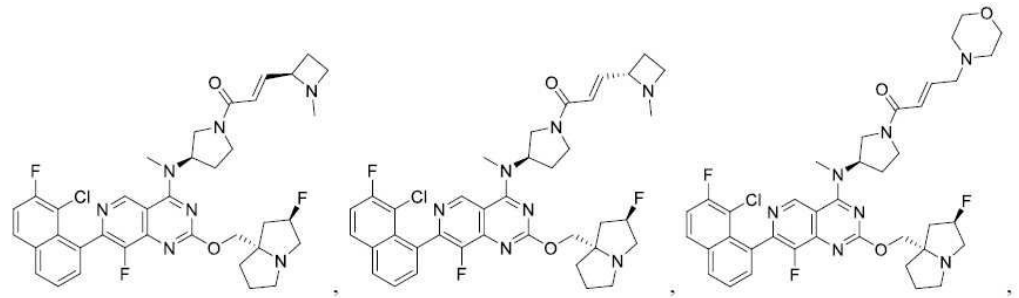
[1201]  및

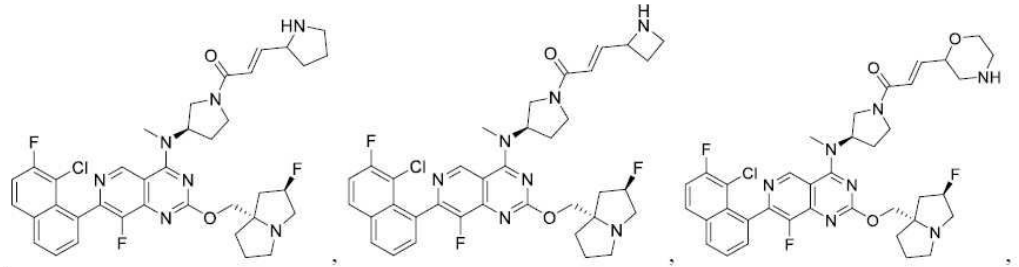


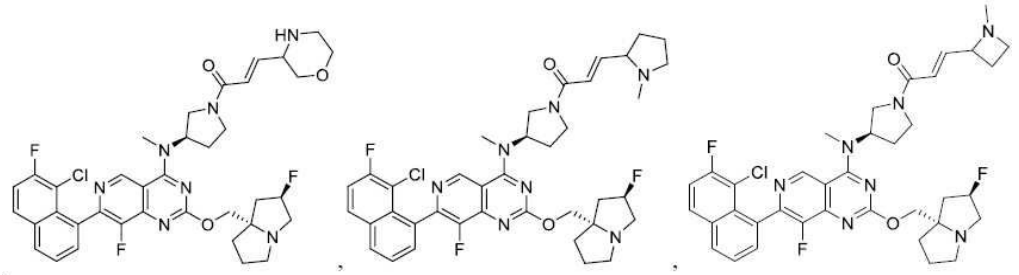
[1202] 및 이의 모든 염 및 동위원소체에서 선택되는 화합물.

[1203] 구현예 438. 구현예 1, 11 및 18 중 어느 하나에 있어서,

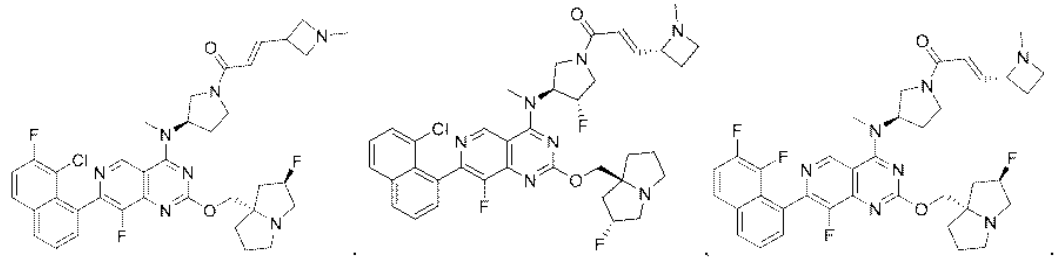
[1204] 

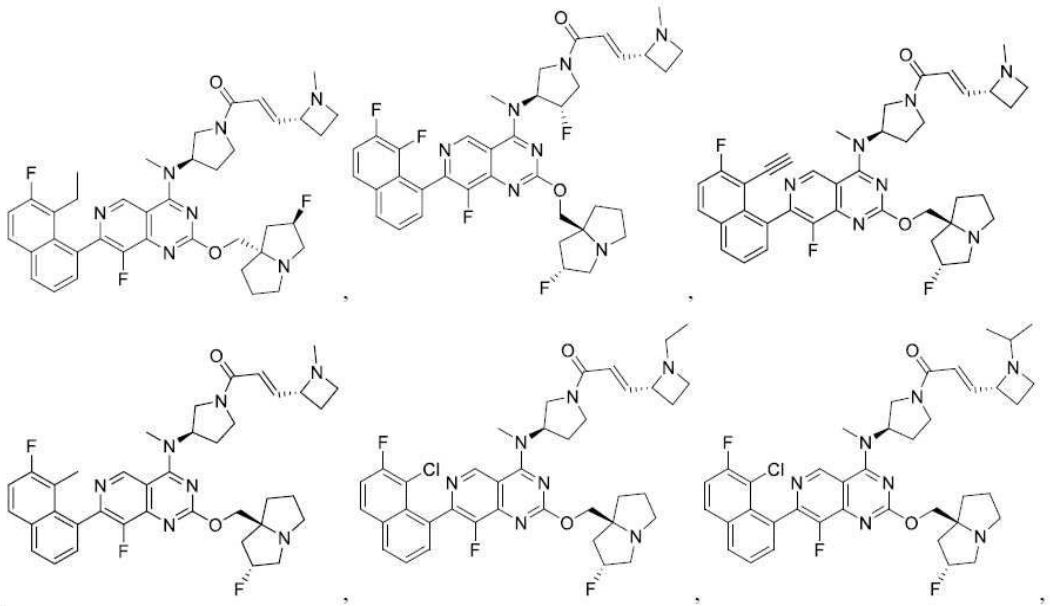
[1205] 

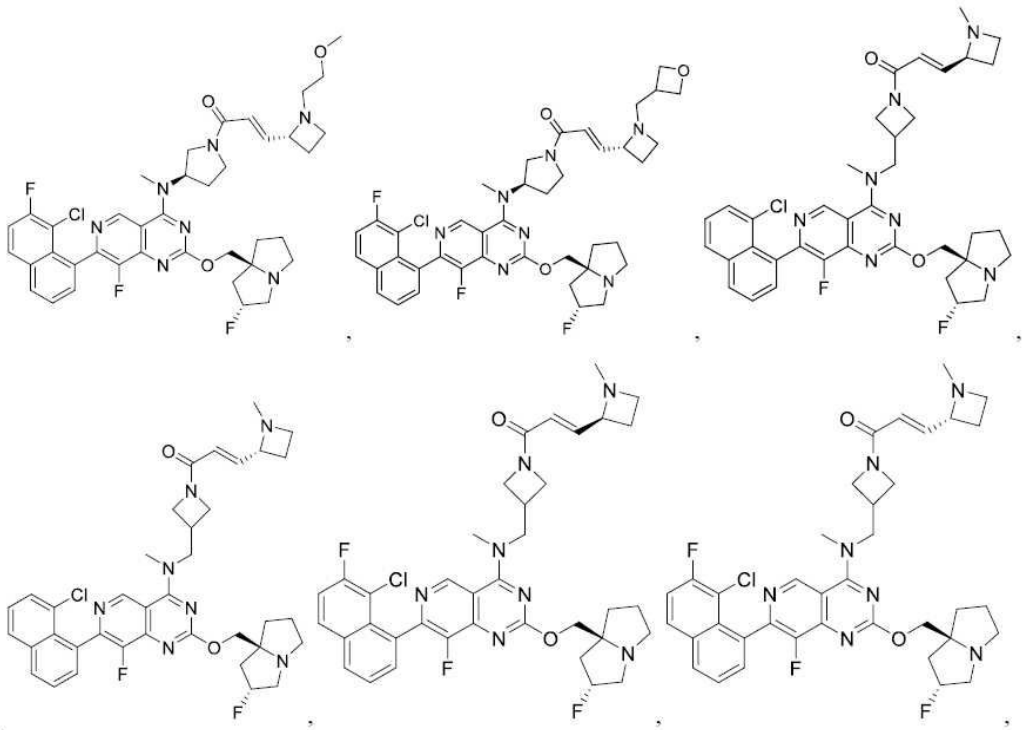
[1206] 

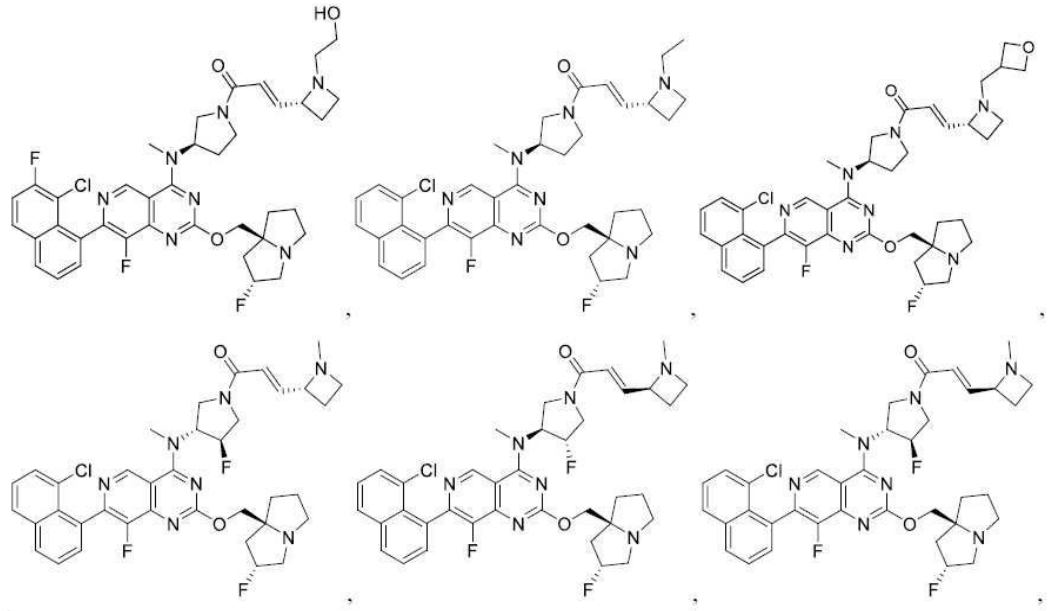
[1207] 

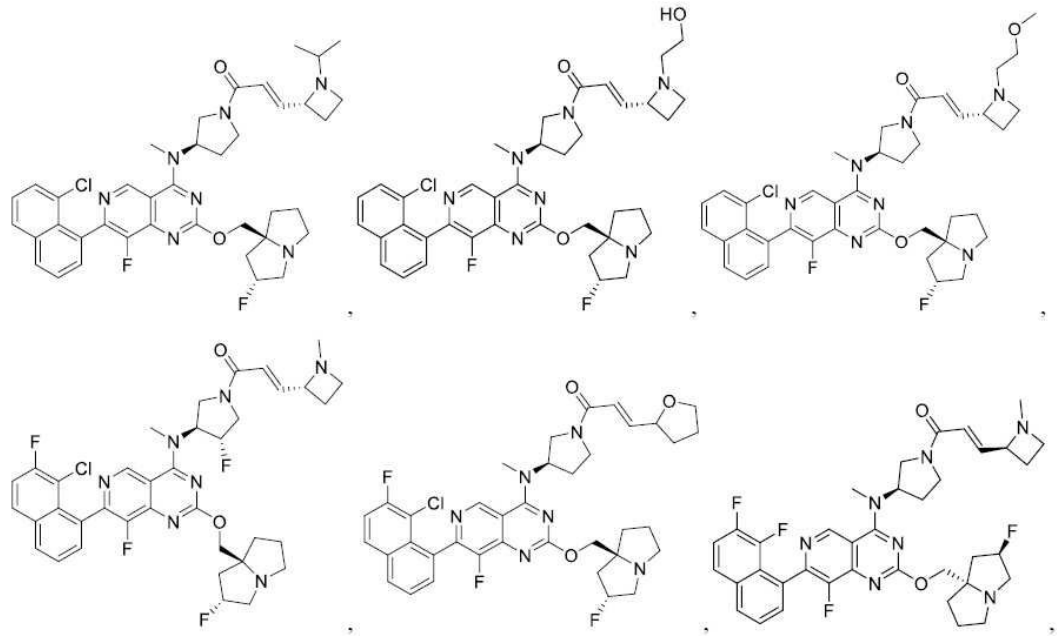
및

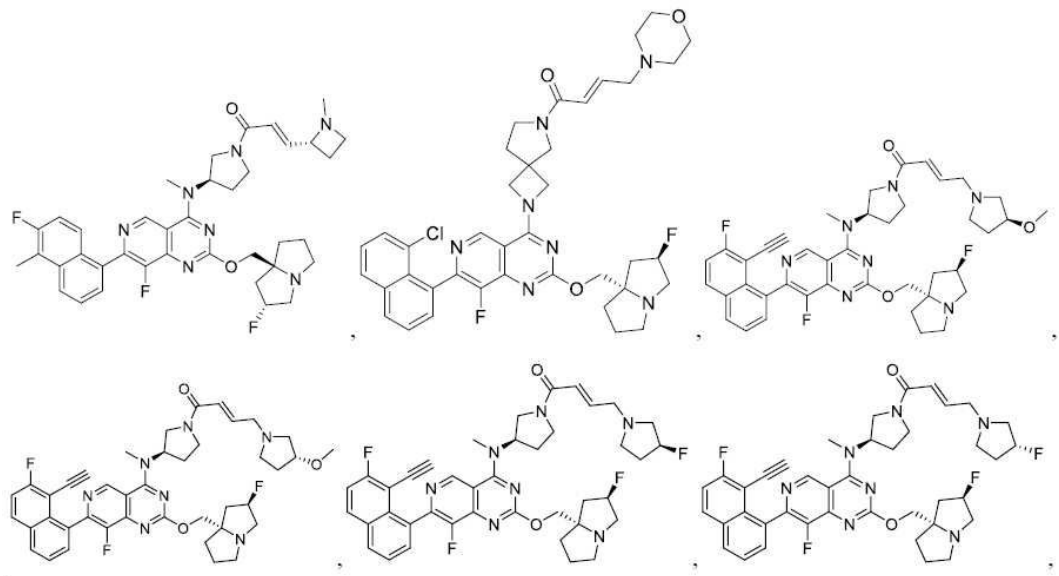
[1208] 

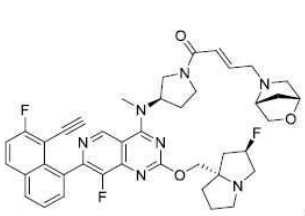
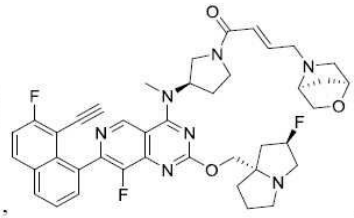
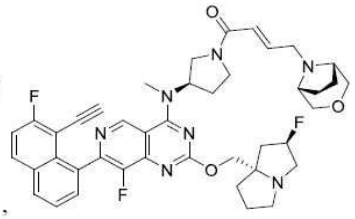
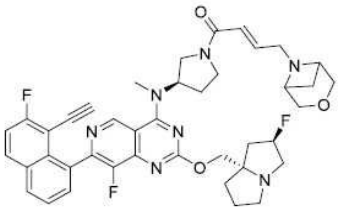
[1209] 

[1210] 

[1211] 

[1212] 

[1213] 

[1214]  ,  ,  및 

[1215] ; 및 이의 모든 염 및 동위원소체에서 선택되는 화합물.

[1216] 구현예 439. 구현예 1 내지 438 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 염이 아닌 화합물.

[1217] 구현예 440. 구현예 1 내지 438 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 염인 화합물.

[1218] 구현예 441. 구현예 440에 있어서, 염은 포메이트염인, 화합물.

[1219] 구현예 442. 구현예 440에 있어서, 염은 트라이플루오로아세테이트염인, 화합물.

[1220] 구현예 443. 구현예 440에 있어서, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[1221] 구현예 444. 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약학적 제제이되, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체인, 약학적 제제.

[1222] 구현예 445. 암을 치료하거나 억제하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하되, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염, 또는 구현예 444에 따른 약학적 제제인, 방법.

[1223] 구현예 446. 구현예 445에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

[1224] 구현예 447. 구현예 445에 있어서, 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평상피 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

[1225] 구현예 448. 구현예 445 내지 447 중 어느 하나에 있어서, 암은 KRAS G12C 매개 암인, 방법.

[1226] 구현예 449. 구현예 445 내지 447 중 어느 하나에 있어서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받은, 방법.

[1227] 구현예 450. 구현예 445 내지 449 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상에게 치료 유효량의 추가 화학요법제를 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

[1228] 구현예 451. 약제로서 사용하기 위한 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물 또는 구현예 444에 따른 약학적 제제.

[1229] 구현예 452. 암을 치료하거나 억제하는 데 사용하기 위한 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물 또는 구현예 444에 따른 약학적 제제로서, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 화합물 또는 약학적

제제.

[1230] 구현예 453. 구현예 452에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1231] 구현예 454. 구현예 452에 있어서, 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평상피 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1232] 구현예 455. 구현예 452 내지 454 중 어느 하나에 있어서, 암은 KRAS G12C 매개 암인, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1233] 구현예 456. 구현예 452 내지 454 중 어느 하나에 있어서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받은, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1234] 구현예 457. 구현예 452 내지 456 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량의 추가 화학요법제와 함께 투여되기 위해 구성되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1235] 구현예 458. 구현예 452 내지 457 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량으로 투여되기 위해 구성되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1236] 구현예 459. 암을 치료하거나 억제하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물 또는 구현예 444에 따른 약학적 제제로서, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 화합물 또는 약학적 제제.

[1237] 구현예 460. 구현예 459에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1238] 구현예 461. 구현예 459에 있어서, 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평상피 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1239] 구현예 462. 구현예 459 내지 461 중 어느 하나에 있어서, 암은 KRAS G12C 매개 암인, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1240] 구현예 463. 구현예 459 내지 461 중 어느 하나에 있어서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받은, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1241] 구현예 464. 구현예 459 내지 463 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량의 추가 화학요법제와 함께 투여되기 위해 구성되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1242] 구현예 465. 구현예 459 내지 464 중 어느 하나에 있어서, 약제는 치료 유효량의 화합물 또는 조성물을 포

함하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[1243] 구현예 466. 암을 치료하거나 억제하기 위한 약제의 제조에 사용되는 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물 또는 구현예 444에 따른 약학적 제제의 용도로서, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 용도.

[1244] 구현예 467. 구현예 466에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는, 용도.

[1245] 구현예 468. 구현예 466에 있어서, 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평상피 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 용도.

[1246] 구현예 469. 구현예 466 내지 468 중 어느 하나에 있어서, 암은 KRAS G12C 매개 암인, 용도.

[1247] 구현예 470. 구현예 466 내지 468 중 어느 하나에 있어서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받은, 용도.

[1248] 구현예 471. 구현예 466 내지 470 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량의 추가 화학요법제와 함께 투여되기 위해 구성되는, 용도.

[1249] 구현예 472. 구현예 466 내지 471 중 어느 하나에 있어서, 약제는 치료 유효량의 화합물 또는 조성물을 포함하는, 용도.

[1250] 구현예 473. 암을 치료하거나 억제하기 위해 사용되는 구현예 1 내지 440 중 어느 하나의 화합물 또는 구현예 444에 따른 약학적 제제의 용도로서, 화합물이 염인 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인, 용도.

[1251] 구현예 474. 구현예 473에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 담관암, 갑상선암, 담낭암, 자궁암, 중피종, 자궁경부암, 및 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는, 용도.

[1252] 구현예 475. 구현예 473에 있어서, 암은 다형교모세포종, 저등급 신경교종, 두경부 편평 세포 암종, 유두상 갑상선 암종, 역형성 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 유방 침습 암종, 식도 암종, 위 선암종, 소장 선암종, 결장 선암종, 직장 선암종, 간 간세포 암종, 담관암종, 담낭 암종, 췌장 선암종, 신장 투명 세포 암종, 방광 요로상피세포 암종, 전립선 선암종, 난소 장액성 낭선암종, 자궁 체부 자궁내막 암종, 자궁경부 편평상피 암종 및 자궁 내경부 선암종, 피부 흑색종, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 혈장 세포 골수종, 자궁 암육종, 중피종, 부신피질 암종, 뇌 저등급 신경교종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 선암종, 혐색소성 신장암, 신장 유두 세포 암종, 크롬친화성 세포종 및 부신경교종, 육종, 고환 생식 세포 종양, 흉선종, 포도막 흑색종, 전이성 결장직장암, 방광암, 선양 낭포 암종, 골수 이형성, 유방암, 갑상선 암종, 신경교종, 식도/위암, 소아 빌름스 종양, 소아급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 성숙 B-세포 악성 종양, 소아신경아세포종 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 용도.

[1253] 구현예 476. 구현예 473 내지 475 중 어느 하나에 있어서, 암은 KRAS G12C 매개 암인, 용도.

[1254] 구현예 477. 구현예 473 내지 475 중 어느 하나에 있어서, 대상은 KRAS G12C 매개 암에 걸렸다고 진단받은, 용도.

[1255] 구현예 478. 구현예 473 내지 477 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 약학적 조성물은 치료 유효량의 추가 화학요법제와 함께 투여되기 위해 구성되는, 용도.

[1256] 구현예 479. 구현예 473 내지 478 중 어느 하나에 있어서, 용도는 치료 유효량의 화합물 또는 조성물을 포함하는 용도.

[1257] **일반적인 합성 방법**

[1258] 본 개시의 화합물은 하기에 나타낸 실시예에서의 개시내용을 감안하여 제조될 수 있다.

[1259] 이들 화합물을 제조하는 데 사용되는 출발 물질 및 시약은 MilliporeSigma., Bachem 등과 같은 공급 업체에게서 입수가능하거나, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991)]; 문헌[Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989)]; 문헌[Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991)], 문헌[March's Advanced Organic Chemistry(John Wiley and Sons, 4th Edition)] 및 문헌[Larock's Compresent Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)]과 같은 참고 문헌에 기재된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 이들 반응식은 본 개시의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법을 단지 예시하는 것일 뿐이고, 이들 반응식에 대한 다양한 변형이 이루어질 수 있고 본 개시 내용을 읽는 당업자에게 제안될 것이다. 출발 물질과 중간체, 및 반응의 최종 생성물은 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 통상적인 기술을 사용하여 원하는 경우 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 물질들은 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한 종래의 수단을 사용하여 특성 분석될 수 있다.

[1260] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 대기압에서 약 -78 ℃ 내지 약 150 ℃, 예컨대 약 0 ℃ 내지 약 125 ℃의 온도 범위에 걸쳐 일어나고, 추가로 예컨대 약 실온(또는 주위 온도), 예를 들어 약 20 ℃에서 일어난다.

[1261] **실시예**

[1262] 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II, 화학식 II-1 및 화학식 II-2의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 과정이 하기에 제공된다. 이는 당업자가 본 개시를 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 하기 위함이다. 이들은 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 되고, 단지 이의 예시이자 전형으로 여겨져야 한다.

[1263] 다음 약어들이 본 섹션에서 사용된다.

ACN	아세토나이트릴(Acetonitrile)
br	넓은[broad]
Boc	삼차-뷰틸옥시카보닐[tert-butyloxycarbonyl]
d	이중항[doublet]
dd	이중항의 이중항[doublet of doublets]
ddd	이중항의 이중항의 이중항[doublet of doublets of doublets]
dt	삼중항의 이중항[doublet of triplets]
DCM	다이클로로메테인[dichloromethane]
ESI+	전자분무 이온화[Electrospray ionization]
FA	폼산[Formic acid]
g	그램(gram)
h	시간[Hour(s)]
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피[High performance liquid chromatography]
Hz	헤르츠(hertz)
J	짝지음 상수[coupling constant]
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분석법[Liquid chromatography-mass spectrometry]
m	다중항[multiplet]
M	몰
mg	밀리그램(milligram)
MHz	메가헤르츠(megahertz)
mL	밀리리터(milliliter)
mmol	밀리몰(millimole)
m/z	질량 대 전하비[Mass to charge ratio]
min	분[Minute(s)]
NMR	핵 자기 공명[nuclear magnetic resonance]
OTf	트라이플루오로메테인설포네이트(trifluoromethanesulfonate)
ppm	백만분율[parts per million]
quin	다섯 개 한 벌[quintet]
Rt	머무름 시간[Retention time]
s	단일항[singlet]
SFC	초임계 유체 크로마토그래피[Supercritical fluid chromatography]
t	삼중항[triplet]
td	이중항의 삼중항[triplet of doublets]

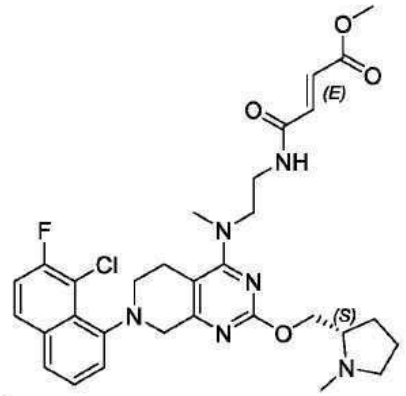
[1264]

TFA	트라이플루오로아세트산[Trifluoroacetic acid]
THF	테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)
uL	마이크로리터(microliter)
umol	마이크로몰(micromole)

[1265]

[1266] 모든 시약은 상업적 공급자에게서 얻었고 달리 명시하지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다.

[1267] **합성예**

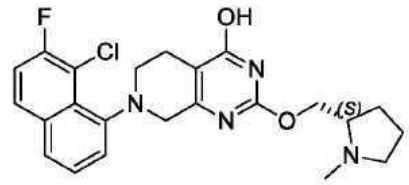
[1268] 

[1269] **실시예 1(방법 1-A): 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1270] 

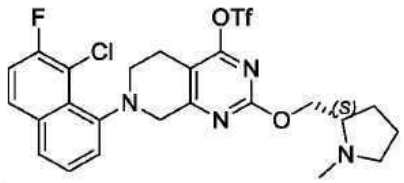
[1271] **단계 1: (*S*)-4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

[1272] 톨루엔(5 mL) 중 4-벤질옥시-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(400 mg, 1.13 mmol)의 용액에 (8-클로로-7-플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(445.09 mg, 1.35 mmol), 2-다이사이클로헥실포스피노-2′,6′-다이아이소프로폭시바이페닐(105.32 mg, 225.70 μmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(103.34 mg, 112.85 μmol) 및 탄산 세슘(1.47 g, 4.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 (*S*)-4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(260 mg, 36%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.765분, m/z = 532.2 [M + H]+.

[1273] 

[1274] **단계 2: (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올**

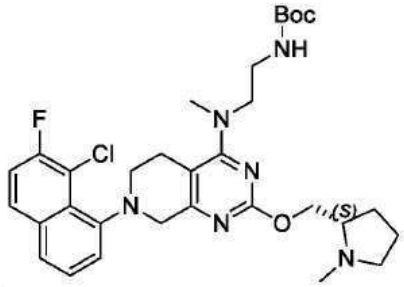
[1275] 트라이플루오로아세트산(1 mL) 중 (*S*)-4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(250 mg, 386.36 μmol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 포화 탄산 소듐 용액(3 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(200 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.644분, m/z = 422.2 [M + H]+.



[1276]

[1277] **단계 3: (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

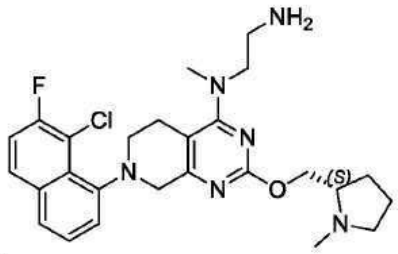
[1278] 다이클로로메테인(10 mL) 중 (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(190 mg, 341.15 μmol)의 용액에 트라이에틸아민(138.08 mg, 1.36 mmol) 및 트라이플루오로메틸설폰일 트라이플루오로메테인설포네이트(240.63 mg, 852.88 μmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.762분, m/z = 574.1 [M + H]+.



[1279]

[1280] **단계 4: (*S*)-삼차-뷰틸 (2-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트**

[1281] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(1 mL) 중 (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(100 mg, 173.92 μmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(89.91 mg, 695.68 μmol) 및 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트(45.46 mg, 260.88 μmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 (2-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트(100 mg, 81%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.585분, m/z = 598.3 [M + H]+.

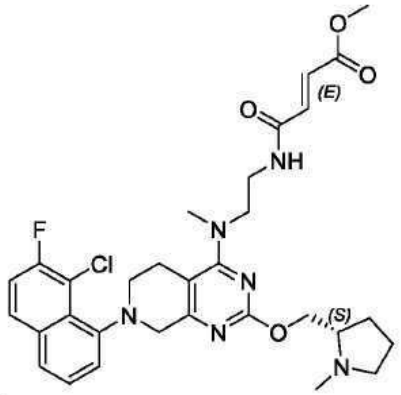


[1282]

[1283] **단계 5: (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민**

[1284] 아세트산 아세트산 에틸(1 mL) 중 4.0 M의 염산 중 (*S*)-삼차-뷰틸 (2-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바

메이트(90 mg, 126.20 μmol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*S*)-N^1-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-N^1-메틸에테인-1,2-다이아민(50 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.585분, m/z = 498.3 [M + H]+.

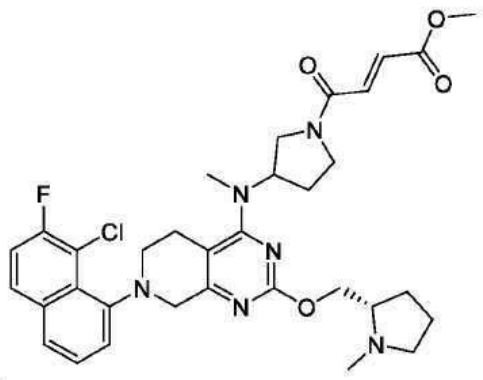


[1285]

[1286] **단계 6: 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1287] 다이클로로메테인(1 mL) 중 (*S*)-N^1-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-N^1-메틸에테인-1,2-다이아민(40 mg, 80.16 μmol)의 용액에 (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산(5.21 mg, 40.08 μmol), *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(20.72 mg, 160.31 μmol) 및 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스포리네인-2,4,6-트라이옥사이드(38.26 mg, 60.12 μmol, 아세트산 에틸 중 50%)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 25 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(4.13 mg, 17%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ 7.92 (dd, *J* = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.69 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.02 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 3H). LCMS Rt = 3.162분, m/z = 610.3 [M + H]+.

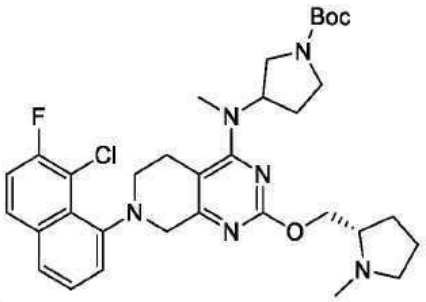
[1288] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.162분, ESI+ 실측치 [M+H] = 610.3.



[1289]

[1290] **실시예 2(방법 1-A13): 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-**

일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트



[1291]

[1292] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

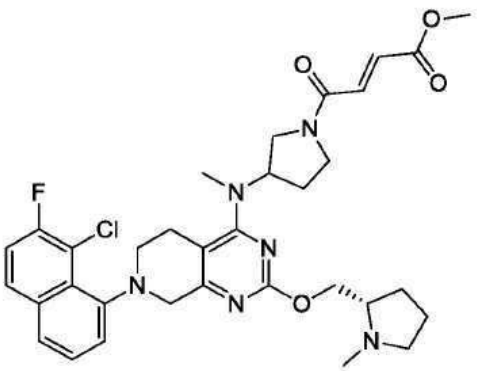
[1293] 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(14 mg, 11트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.721분, m/z = 624.3 [M + H]+.



[1294]

[1295] **단계 2: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1296] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(12 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.603분, m/z = 524.3 [M + H]+.



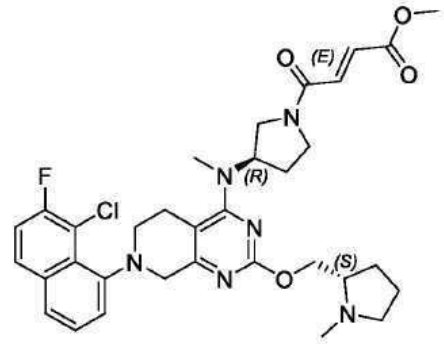
[1297]

[1298] **단계 3: 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

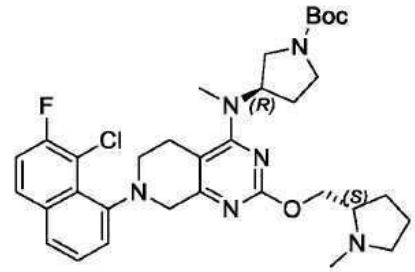
[1299] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬

럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(1.9 mg, 12%, 포메이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 (dd, *J* = 8.94, 5.84 Hz, 1 H) 7.69 (br d, J = 8.11 Hz, 1 H), 7.49 (td, *J* = 7.60, 3.04 Hz, 1 H), 7.44 - 7.36 (m, 2 H), 7.31 - 7.20 (m, 1 H), 6.73 - 6.65 (m, 1 H), 4.90 - 4.75 (m, 1 H), 4.49 - 4.40 (m, 1 H), 4.38 - 4.28 (m, 1 H), 4.22 (br d, *J* = 17.29 Hz, 1 H), 3.96 - 3.84 (m, 1 H), 3.78 - 3.70 (m, 5 H), 3.66 - 3.58 (m, 1 H), 3.56 - 3.43 (m, 2 H), 3.41 - 3.34 (m, 1 H), 3.18 - 3.04 (m, 3 H), 3.00 - 2.96 (m, 3 H), 2.64 - 2.57 (m, 5 H), 2.13 - 2.06 (m, 2 H), 1.87 - 1.81 (m, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.64 - 1.40 (m, 2 H). LCMS Rt = 2.196분, m/z = 636.3 $[M + H]^+$.

[1300] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.196분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.3.

[1301] 

[1302] **실시예 3(방법 1-A14): 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1303] 

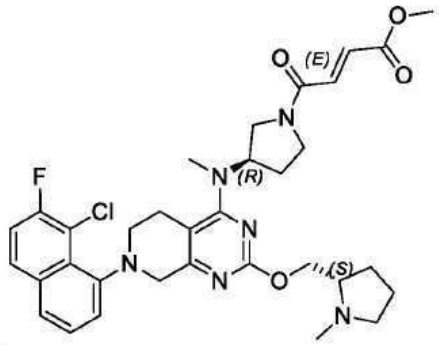
[1304] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1305] 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 (*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 15%-50%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(20 mg, 16%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.727분, m/z = 624.3 [M + H]+.

[1306] 

[1307] **단계 2: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

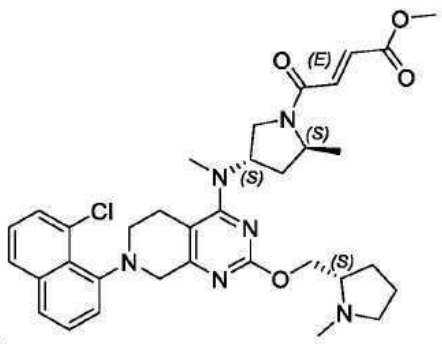
[1308] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc 반응의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(17 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.700분, m/z = 524.3 [M + H]+.

[1309] 

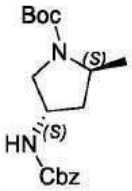
[1310] **단계 3: 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1311] **실시예 1(방법 1-A, 단계 6)**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 5%-40%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(5 mg, 23.38%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (dd, *J* = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 1H), 6.88 - 6.56 (m, 1H), 5.00 - 4.65 (m, 1H), 4.40 - 4.03 (m, 3H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 9H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 5H), 2.28 - 1.94 (m, 2H), 1.88- 1.34 (m, 4H). LCMS Rt = 2.179분, m/z = 636.3 [M + H]+.

[1312] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.179분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.3.

[1313] 

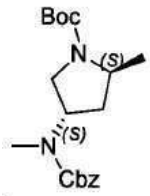
[1314] **실시예 4 (방법 1-A19): 메틸 (*E*)-4-((2*S*,4*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**



[1315]

[1316] **단계 1: (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

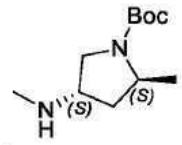
[1317] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*S*,4*S*)-4-아미노-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 2.50 mmol)의 용액에 수산화 소듐(2 M, 3.75 mL) 및 벤질 카보노클로리데이트(426.48 mg, 2.50 mmol)를 0 ℃에서 첨가한 후, 혼합물을 2시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-15% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(600 mg, 71.8%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56-7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.01-1.92 (m. 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20-1.16 (m, 3H).



[1318]

[1319] **단계 2: (2*S*, 4*S*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

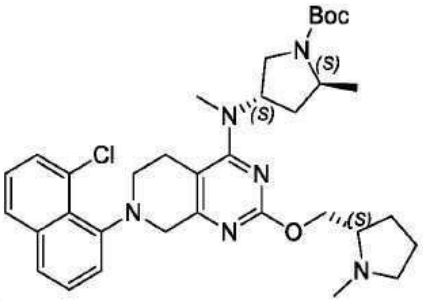
[1320] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(7 mL) 중 (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(600 mg, 1.79 mmol)의 용액에 수소화 소듐(143.52 mg, 3.59 mmol, 60%)을 0 ℃에서 첨가하고 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 아이오도메테인(382.00 mg, 2.69 mmol)을 위의 용액에 첨가하고 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-15% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 80%)를 황색 검(gum)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.35 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H) 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.25-2.18 (m. 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20-1.16 (m, 3H).



[1321]

[1322] **단계 3: (2*S*, 4*S*)-삼차-뷰틸 2-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

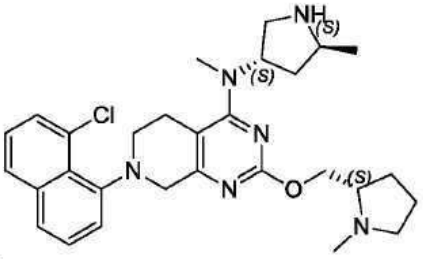
[1323] 아세트산 에틸(6 mL) 중 (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 1.43 mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐(10 mg, 10% 순도)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 탈기시키고 수소로 3회 퍼징하고 12시간 동안 25 ℃에서 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 2-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(280 mg, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.250분, m/z = 241.2 [M + H]+.



[1324]

[1325] **단계 4: (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

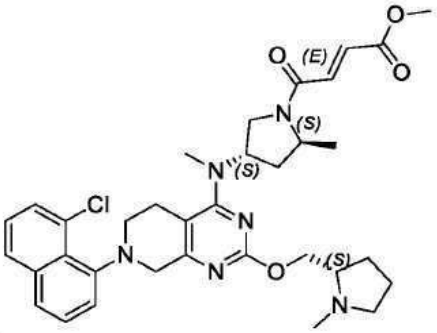
[1326] (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm 컬럼; 물 중 1% TFA 중 10%-50% 아세토나이트릴, 8분 구배)로 정제하여 (2*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(160 mg, 31%)를 황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.726분, m/z = 620.3 [M + H]+.



[1327]

[1328] **단계 5: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((3*S*,5*S*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1329] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((3*S*,5*S*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(140 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 황색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.477분, m/z = 520.3 [M + H]+.



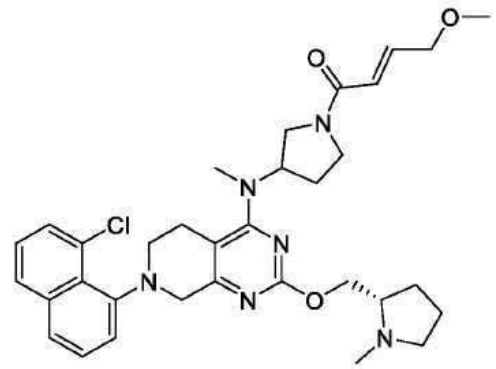
[1330]

[1331] **단계 6: 메틸 (*E*)-4-((2*S*,4*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

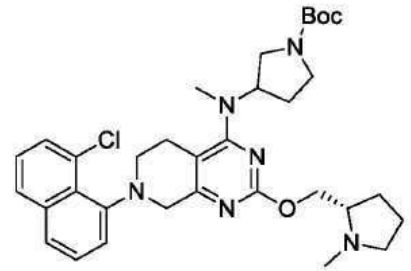
[1332] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 mm * 5 μm; 이동상: (물(탄산수소 암모늄)-ACN; B%: 50%-80%, 10분)로

정제하여 메틸 (*E*)-4-((*2S*,4*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(14.35 mg, 23%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.26 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H) 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.01 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 4H), 1.36 - 1.22 (m, 3H). LCMS Rt = 3.707분, m/z = 632.3 [M + H]+.

[1333] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 10 mM 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.707분, ESI+ 실측치 [M+H] = 632.3.

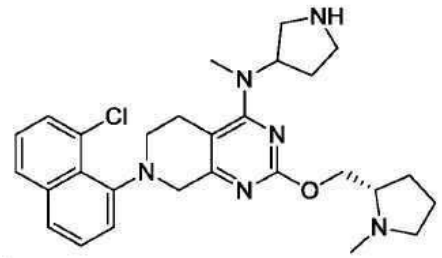
[1334] 

[1335] **실시예 5(방법 1-A12): (*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시뷰트-2-엔-1-온**

[1336] 

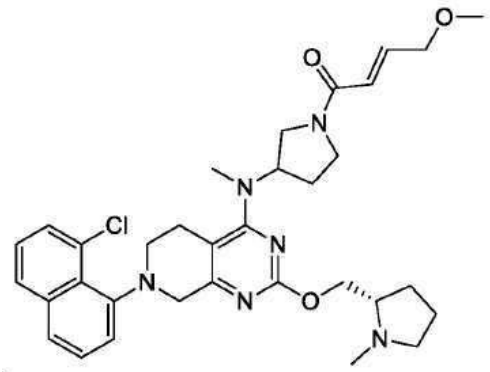
[1337] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1338] (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하고 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 37%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.720분, m/z = 606.31 $[M + H]^+$.

[1339] 

[1340] **단계 2: 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

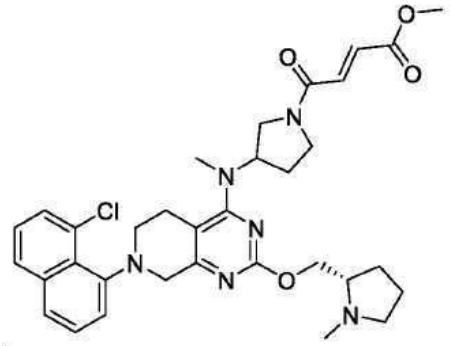
[1341] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(160 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 적색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.520분, m/z = 506.26 $[M + H]^+$.

[1342] 

[1343] **단계 3: (*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시뷰트-2-엔-1-온**

[1344] (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*E*)-4-메톡시뷰트-2-엔산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시뷰트-2-엔-1-온(2.23 mg, 4%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ ppm 7.80 - 7.75 (m, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.50 - 7.38 (m, 2 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 6.75 - 6.63 (m, 1 H), 6.37 - 6.24 (m, 1 H), 4.81 - 4.61 (m, 1 H), 4.28 - 4.11 (m, 2 H), 4.08 - 3.94 (m, 3 H), 3.86 - 3.57 (m, 3 H), 3.52 - 3.40 (m, 2 H), 3.35 - 3.24 (m, 4 H), 3.08 - 2.93 (m, 1 H), 2.96 - 2.86 (m, 4 H), 2.57 - 2.46 (m, 2 H), 2.32 - 2.27 (m, 3 H), 2.20 - 2.15 (m, 2 H), 2.08 - 1.97 (m, 2 H), 1.94 - 1.88 (m, 1 H), 1.71 - 1.53 (m, 3 H). LCMS Rt = 3.206분, m/z = 604.3 [M + H]+.

[1345] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.206분, ESI+ 실측치 [M+H] = 604.3.

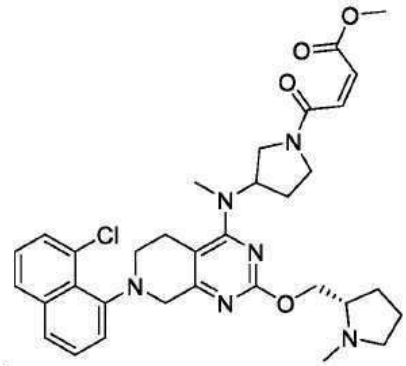


[1346]

[1347] **실시예 6(방법 1-A2): 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1348] (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을 (**실시예 5 단계 2**에서 제조된) 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-6,8-다이하이드로-*5H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm *3 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(9.68 mg, 12%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 2H), 4.34 (br d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.26 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 5H), 2.92 (br s, 3H), 2.71 (br d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 3H) LCMS Rt = 2.162분, m/z = 618.3 [M + H]+.

[1349] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.162분, ESI+ 실측치 [M+H] = 618.3.



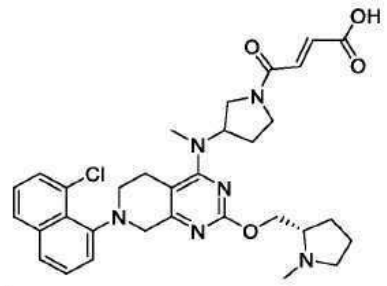
[1350]

[1351] **실시예 7(방법 1-A10): 메틸 (*Z*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1352] (**실시예 5 단계 2**에서 제조된) 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-6,8-다이하이드로-*5H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민에서부터, (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*Z*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 1%-40%, 8분)로 정제하여 메틸 (*Z*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(4.87 mg, 7%, 포메이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.70 (br d, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 7.63 - 7.48 (m, 2 H), 7.46 - 7.38 (m,

1 H), 7.37 - 7.27 (m, 1 H), 6.73 - 6.47 (m, 1 H), 6.20-5.97 (m, 1 H), 4.90 - 4.73 (m, 1 H), 4.52 - 4.40 (m, 1 H), 4.26 (br d, *J* = 17.39 Hz, 2 H), 3.98 - 3.82 (m, 1 H), 3.80 - 3.67 (m, 5 H), 3.66 - 3.49 (m, 2 H), 3.47 - 3.17 (m, 5 H), 3.16 - 3.03 (m, 3 H), 3.02 - 2.94 (m, 3 H), 2.87 (br d, *J* = 3.63 Hz, 2 H), 2.05 - 2.24 (m, 3 H), 1.88 (br s, 2 H), 1.42 - 1.64 (m, 1 H). LCMS Rt = 2.054분, m/z = 618.3 [M + H]+.

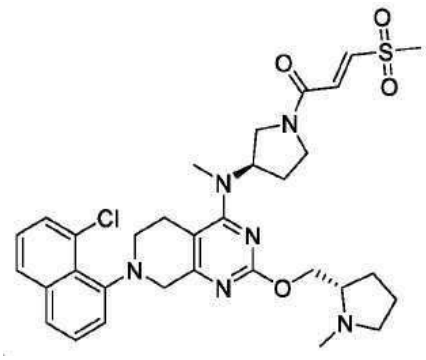
[1353] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.054분, ESI+ 실측치 [M+H] = 618.3.

[1354] 

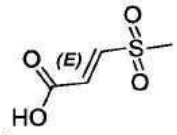
[1355] **실시예 8(방법 1-A16): (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-엔산**

[1356] (**실시예 5 단계 2**에서 제조된) 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민에서부터, (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 푸마르산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 5%-45%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-엔산(45 mg, 34%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.93 (d, *J* = 8.19 Hz, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 2 H), 7.46-7.42 (m, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 6.64-6.60 (m, 1 H), 4.68 - 4.95 (m, 1 H), 4.25 - 4.39 (m, 2 H), 4.11 - 4.24 (m, 3 H), 4.07-4.04 (m, 1 H), 3.83 - 3.98 (m, 3 H), 3.72 - 3.80 (m, 3 H), 3.04 - 3.13 (m, 2 H), 2.93 - 3.03 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 2.59 (br s, 2 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.58 - 1.84 (m, 3 H), 1.42 - 1.56 (m, 1 H). LCMS Rt = 2.591분, m/z = 604.2 [M + H]+.

[1357] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.591분, ESI+ 실측치 [M+H] = 604.2.

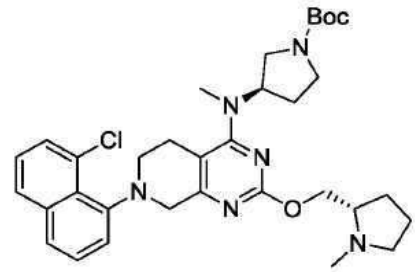
[1358] 

[1359] **실시예 9(방법 1-A21): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)프로프-2-엔-1-온**

[1360] 

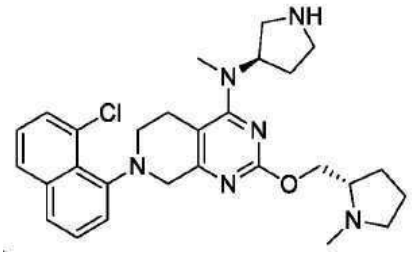
[1361] **단계 1: (*E*)-3-메틸설폰일프로프-2-엔산**

[1362] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(30 mL) 중 2,3-다이브로모프로판산(19.54 g, 84.28 mmol) 및 소듐 에테인설피네이트(11.72 g, 126.43 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 1%-20%, 10분)로 정제하여 (*E*)-3-메틸설폰일프로프-2-엔산(8 g, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.65-7.61 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.64-6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.17(s, 3H).

[1363] 

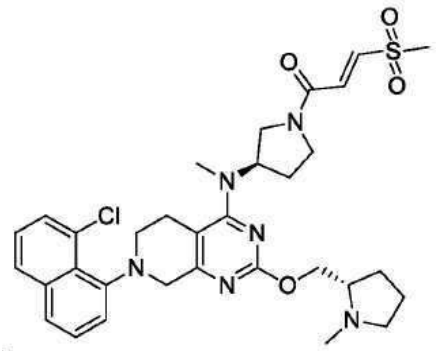
[1364] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1365] 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 (*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트의 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(270 mg, 32%)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.942분, m/z = 606.3 [M + H]+.

[1366] 

[1367] **단계 3: 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*R*)-피롤리딘-3-일]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1368] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*R*)-피롤리딘-3-일]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(240 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 갈색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.453분, m/z = 506.3 [M + H]+.

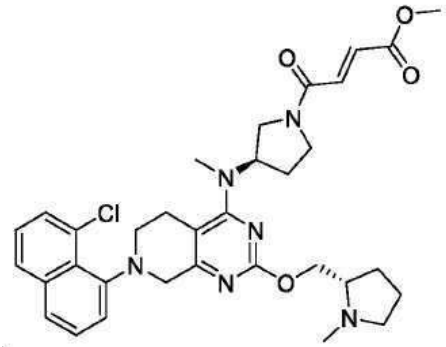


[1369]

[1370] **단계 4: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)프로프-2-엔-1-온**

[1371] (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*E*)-3-메틸설폰일프로프-2-엔산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 35%-55%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)프로프-2-엔-1-온(6.29 mg, 10%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.92 - 4.71 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 3H), 2.99 - 2.94 (m, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.55 (m, 4H). LCMS Rt = 3.449분, m/z = 638.2 [M + H]+.

[1372] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.449분, ESI+ 실측치 [M+H] = 638.2.



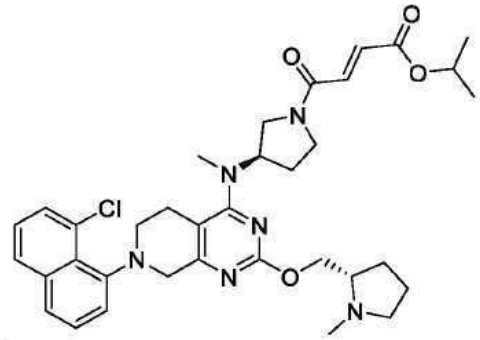
[1373]

[1374] **실시예 10(방법 1-A7): 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1375] (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을 (**실시예 9 단계 3**에 따라 제조된) 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3um; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 5%-40%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(16.03 mg, 30%, 포메이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ ppm 7.84 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H), 7.57 - 7.45 (m, 2 H,) 7.42 - 7.36 (m, 1 H), 7.34 - 7.27 (m, 1 H), 7.26 - 7.18 (m, 1 H), 6.74 - 6.62 (m, 1 H), 4.92 - 4.67 (m, 1 H), 4.41 - 4.29 (m, 1 H), 4.25

- 4.13 (m, 2 H), 3.96 - 3.79 (m, 1 H), 3.77 - 3.66 (m, 5 H), 3.63 - 3.32 (m, 3 H), 3.31 - 3.19 (m, 1 H), 3.18 - 3.01 (m, 3 H), 2.98 - 2.94 (m, 3 H), 2.79-2.74 (m, 1 H), 2.61-2.57 (m, 1 H), 2.39 - 2.29 (m, 3 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 1.50 - 1.86 (m, 4 H). LCMS Rt = 2.114분, m/z = 618.3 [M + H]+.

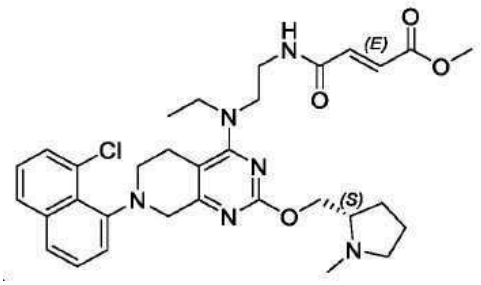
[1376] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.114분, ESI+ 실측치 [M+H] = 618.3.

[1377] 

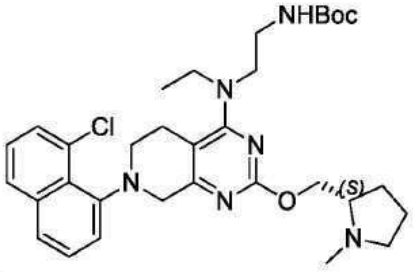
[1378] **실시예 11(방법 1-A24): 아이소프로필 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1379] (*S*)-*N*[1]-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*[1]-메틸에테인-1,2-다이아민을 (**실시예 9 단계 3**에 따라 제조된) 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하고 (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*E*)-4-아이소프로폭시-4-옥소뷰트-2-엔산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um 컬럼; 물 중 탄산수소 암모늄 용액 중 60%-90% 아세토나이트릴, 8분 구배)로 정제하여 아이소프로필 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(12.14 mg, 13%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (dt, *J* = 2.8, 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (br t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.08 (td, *J* = 5.7, 10.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.66 - 2.47 (m, 2H), 2.34 (br d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 4H) 1.74 - 1.59 (m, 3H), 1.27 (dt, *J* = 2.0, 4.1 Hz, 6H). LCMS Rt = 3.519분, m/z = 646.3 [M + H]+.

[1380] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.519분, ESI+ 실측치 [M+H] = 646.3.

[1381] 

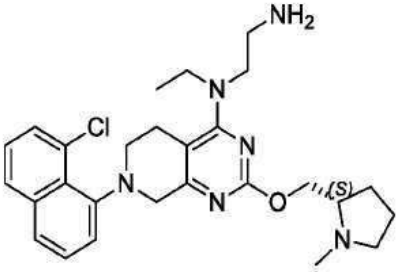
[1382] **실시예 12(방법 1-A3): 메틸 (*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(에틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**



[1383]

[1384] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(에틸)아미노)에틸)카바메이트**

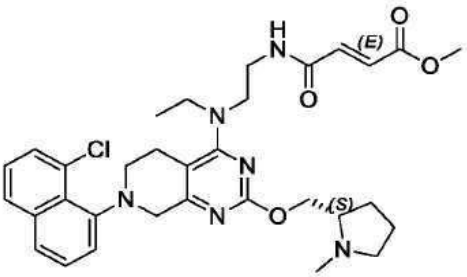
[1385] 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 (2-(에틸아미노)에틸)카바메이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트의 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-80% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*S*)-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(에틸)아미노)에틸)카바메이트(300 mg, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.701분, m/z = 594.3 [M + H]+.



[1386]

[1387] **단계 2: *N'*-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N'*-에틸-에테인-1,2-다이아민**

[1388] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 *N'*-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N'*-에틸-에테인-1,2-다이아민(200 mg, 80%)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.125분, m/z = 494.3 [M + H]+.



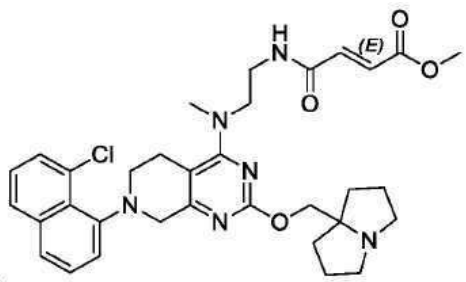
[1389]

[1390] **단계 3: 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(에틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

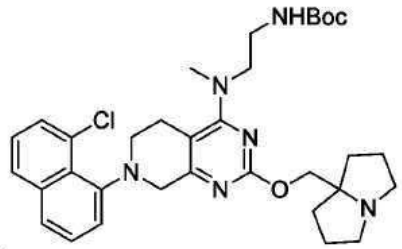
[1391] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(에틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(31.13 mg, 24%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.95-7.65 (m, 1H), 7.63-7.21 (m, 5H), 7.01-6.81 (m, 1H), 6.75-6.52 (m, 1H), 4.47-4.05(m, 2H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.30-2.95 (m, 4H),

2.75-2.55 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 3H). LCMS Rt = 3.292분, m/z = 606.3 [M + H]+.

[1392] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.292분, ESI+ 실측치 [M+H] = 606.3.

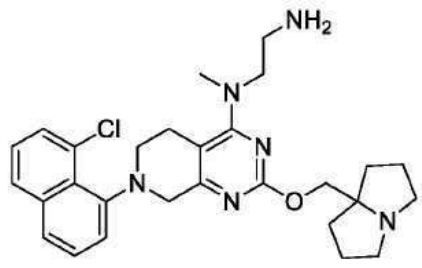
[1393] 

[1394] **실시예 13(방법 1-A6): 메틸 (*E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1395] 

[1396] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트**

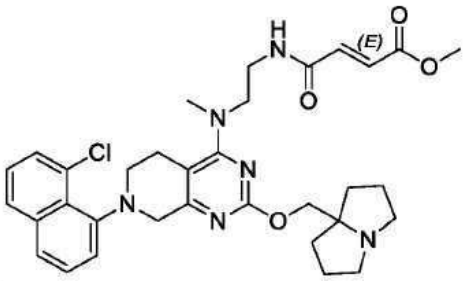
[1397] (S)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-100% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트(580 mg, 90%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.740분, m/z = 606.3 [M + H]+.

[1398] 

[1399] **단계 2: *N*^{1}-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민**

[1400] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰고 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 15%-45%, 10분)로 정제하여 *N*^{1}-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민(160 mg, 27%, 트라이플루

오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.599분, m/z = 506.2 [M + H]+.

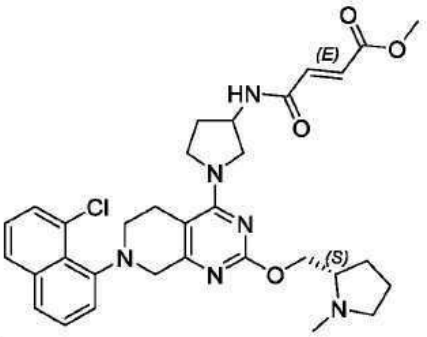


[1401]

[1402] **단계 3: 메틸 (*E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

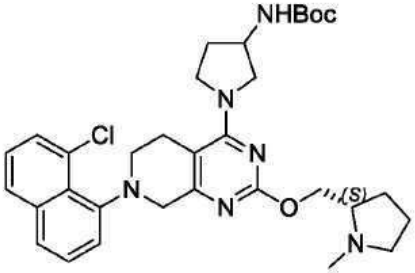
[1403] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(38 mg, 23%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (dd, *J* = 8.2, 0.89 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 0.95 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 4.21 (d, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 2 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.75-3.71 (d, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 4 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 2.58 - 2.72 (m, 3 H), 1.72 - 1.95 (m, 6 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H). LCMS Rt = 2.774분, m/z = 618.3 [M + H]+.

[1404] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.774분, ESI+ 실측치 [M+H] = 618.3.



[1405]

[1406] **실시예 14(방법 1-A5): 메틸 (*E*)-4-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

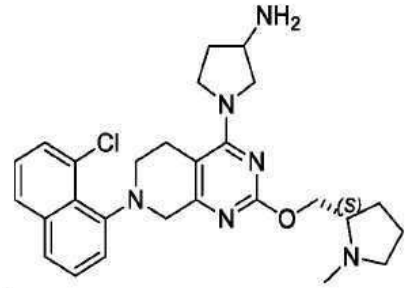


[1407]

[1408] **단계 1: 삼차-뷰틸 *N*-[1-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일]카바메이트**

[1409] (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,

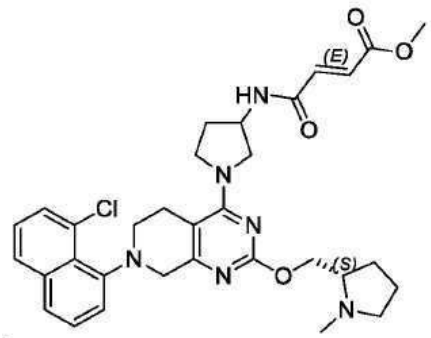
4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하고 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 *N*-[1-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(*2S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(210 mg, 37%)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.667분, m/z = 592.2 [M + H]+.



[1410]

[1411] **단계 2: 1-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]피롤리딘-3-아민**

[1412] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 생성된 혼합물을 진공 농축하여 1-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]피롤리딘-3-아민(80 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.556분, m/z = 492.2 [M + H]+.

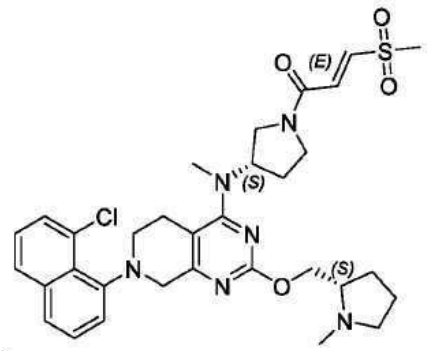


[1413]

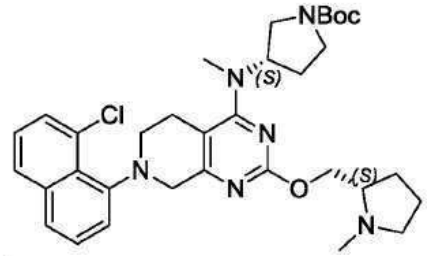
[1414] **단계 3: 메틸 (*E*)-4-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1415] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(10 mM NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(9.37 mg, 10%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.0, 10.9 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 3H), 3.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 1.78 - 1.57 (m, 3H). LCMS Rt = 3.143분, m/z = 604.3 [M + H]+.

[1416] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.143분, ESI+ 실측치 [M+H] = 604.3.

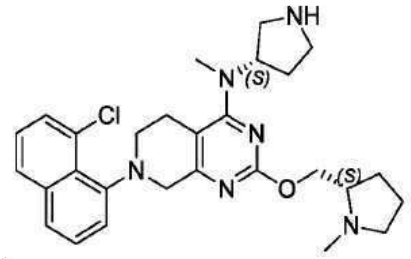
[1417] 

[1418] **실시예 15(방법 1-A22): (*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)프로프-2-엔-1-온**

[1419] 

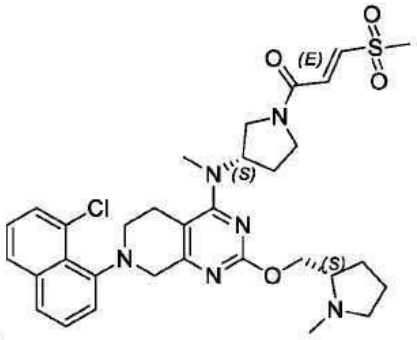
[1420] **단계 1: (*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1421] 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 (*S*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-30% 메탄올)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(200 mg, 37%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.953분, m/z = 606.3 [M + H]+.

[1422] 

[1423] **단계 2: 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-N-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1424] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 56%, 하이드로클로라이드 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.896분, m/z = 506.4 [M + H]+.

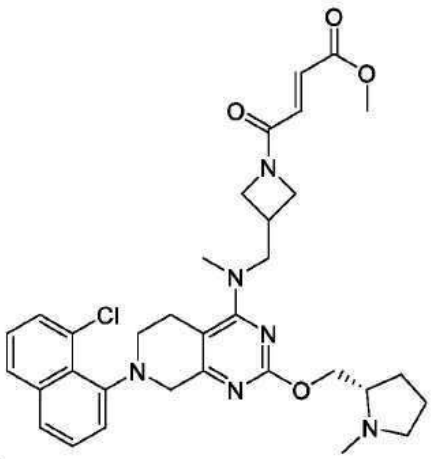


[1425]

[1426] **단계 3: (*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)프로프-2-엔-1-온**

[1427] (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*E*)-3-(메틸설폰일)아크릴산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)프로프-2-엔-1-온(2.43 mg, 1.89%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.90 (d, *J* = 8.11 Hz, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 7.39, 0.83 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J* = 7.81, 4.29 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 7.75 Hz, 1 H), 7.43 - 7.35 (m, 2 H), 7.24 - 7.17 (m, 1 H), 4.98 - 4.78 (m, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.36 - 4.23 (m, 2 H), 4.16 - 3.59 (m, 5 H), 3.58 - 3.41 (m, 2 H), 1.91 - 1.74 (m, 3 H), 3.40 - 3.10 (m, 4 H), 3.09 - 3.05 (m, 3 H), 3.04 - 3.00 (m, 3 H), 2.64 (br s, 1 H), 2.57 (br s, 3 H), 2.25 - 2.05 (m, 3 H) LCMS Rt = 2.056분, m/z = 638.2 [M + H]+.

[1428] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.056분, ESI+ 실측치 [M+H] = 638.2.



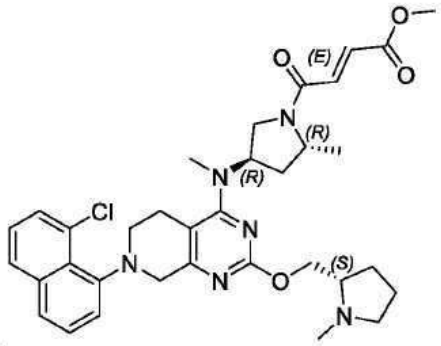
[1429]

[1430] **실시예 16(방법 1-A4): 메틸 (*S,E*)-4-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1431] (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을 (*S*)-*N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC (컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 5%-35%, 8분)로 정제하여 메틸 (*S,E*)-4-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-

d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(7.43 mg, 4%, 포메이트 염)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.67 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 1H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 4H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.63 (br d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 3H). LCMS Rt = 2.101분, m/z = 618.3 [M + H]+.

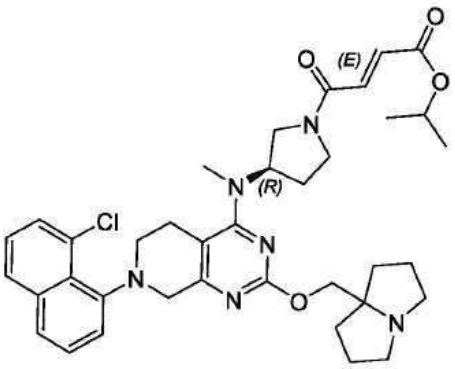
[1432] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.101분, ESI+ 실측치 [M+H] = 618.3.

[1433] 

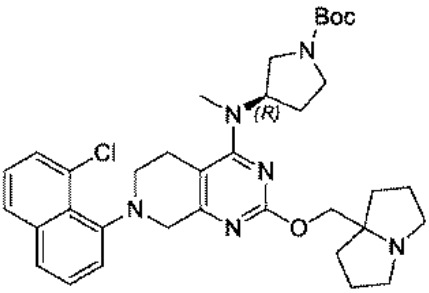
[1434] **실시예 17(방법 1-A18): 메틸 (*E*)-4-((*2R,4R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1435] 삼차-뷰틸 (2*S*,4*S*)-4-아미노-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트를 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 4**에 기재된 것과 유사한 방식으로 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((3*R*,5*R*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 제조하였다. (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((3*R*,5*R*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(10.49 mg, 18.47%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.77 - 6.64 (m, 1H), 5.10 - 4.91 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 3H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.32 - 1.18 (m, 3H). LCMS Rt = 2.172분, m/z = 632.3 [M + H]+.

[1436] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.172분, ESI+ 실측치 [M+H] = 632.3.

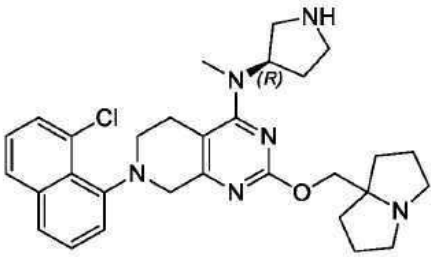
[1437] 

[1438] **실시예 18(방법 1-A23): 아이소프로필 (*R,E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1439] 

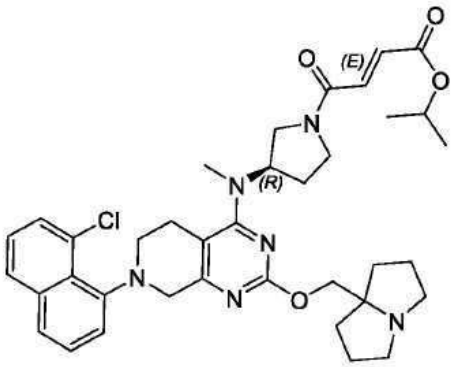
[1440] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1441] 삼차-뷰틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트를 삼차-뷰틸 (*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(900 mg, 44.31%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.707분, m/z = 632.3 [M + H]+.

[1442] 

[1443] **단계 2: (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1444] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고 조생성물을 역상 HPLC(Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 21.74%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.721분, m/z = 532.3 $[M + H]^+$.

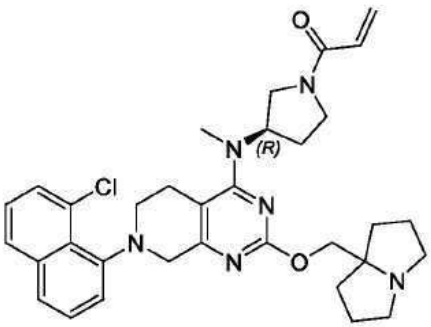


[1445]

[1446] **단계 3: 아이소프로필 (*R,E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1447] (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*E*)-4-아이소프로폭시-4-옥소뷰트-2-엔산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN]; B%: 15%-50%, 8분)로 정제하여 아이소프로필 (*R,E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(12.89 mg, 37%, 포메이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.90 - 7.86 (m, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 8.07, 1.22 Hz, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 2 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.35 (t, *J* = 7.15 Hz, 1 H), 7.32 - 7.25 (m, 1 H), 6.73 - 6.63 (m, 1 H), 5.15 -4.96 (m, 1 H), 4.92 -4.75 (m, 1 H), 4.31 - 4.23 (m, 1 H), 4.15 - 4.07 (m, 2 H), 4.00 - 3.84 (m, 1 H), 3.81 - 3.73 (m, 1 H), 3.71 - 3.59 (m, 1 H), 3.58 -3.51 (m, 1 H), 3.50 - 3.39 (m, 1 H), 3.33 - 3.18 (m, 1 H), 3.17 - 3.08 (m, 3 H), 3.02 - 2.97 (m, 3 H), 2.71 -2.61 (m, 4 H), 2.32 - 2.10 (m, 2 H), 2.04 - 1.99 (m, 2 H), 1.94 - 1.83 (m, 4 H), 1.74 - 1.64 (m, 2 H), 1.33 - 1.28 (m, 6 H). LCMS Rt = 2.274분, m/z = 672.3 $[M + H]^+$.

[1448] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.274분, ESI+ 실측치 [M+H] = 672.3.



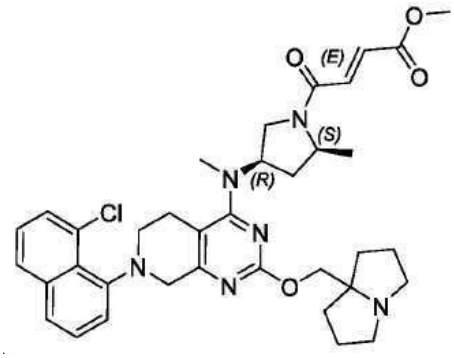
[1449]

[1450] **실시예 19(방법 1-A25): (*R*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[1451] (*S*)-N^1-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-N^1-메틸에테인-1,2-다이아민을 (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(**실시예 18 단계 2**)으로 대체하고 (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 아크릴산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(66.75 mg, 34%)을 황색 오일로서 수득하

였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.65 - 6.50 (m, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.96 - 3.67 (m, 3H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.98 (m, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 6H), 1.70 - 1.59 (m, 2H). LCMS Rt = 3.112분, m/z = 586.3 $[M + H]^+$.

[1452] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.112분, ESI+ 실측치 [M+H] = 586.3.

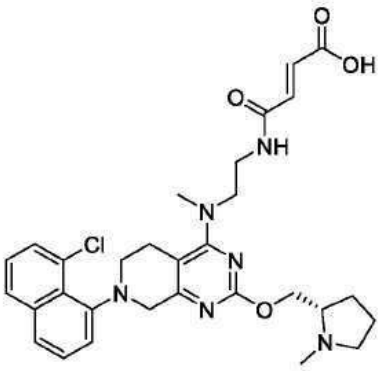
[1453] 

[1454] **실시예 20(방법 1-A26): 메틸 (*E*)-4-((2*S*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1455] 삼차-뷰틸 (2*S*,4*S*)-4-아미노-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트를 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-아미노-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하고 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하여 **실시예 4**에 기재된 것과 유사한 방식으로 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-*N*-((3*R*,5*S*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 제조하였다.

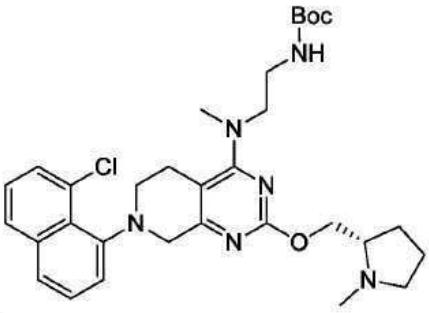
[1456] (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-*N*-((3*R*,5*S*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((2*S*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(14.85 mg, 4%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.76 - 3.74 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.31 - 3.05 (m, 5H), 2.99 - 2.96 (m, 3H), 2.69 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (br d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 7H), 1.71 - 1.61 (m, 3H), 1.36 (br d, *J* = 5.7 Hz, 3H). LCMS Rt = 2.292분, m/z = 658.3 $[M + H]^+$.

[1457] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.292분, ESI+ 실측치 [M+H] = 658.3.



[1458]

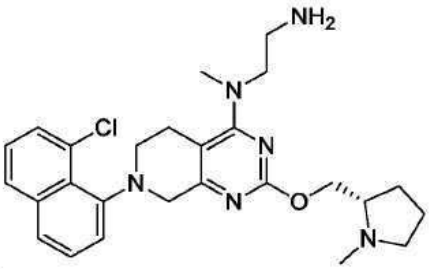
[1459] **실시예 21(방법 1-A9): (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-엔산**



[1460]

[1461] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트**

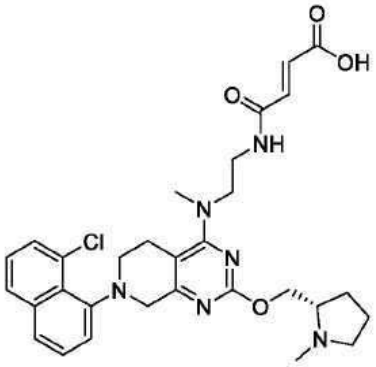
[1462] **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*S*)-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트(4 g, 87.19%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.841분, m/z = 580.3 $[M + H]^+$.



[1463]

[1464] **단계 2: *N'*-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N'*-메틸-에테인-1,2-다이아민**

[1465] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 *N'*-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N'*-메틸-에테인-1,2-다이아민(4 g, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.671분, m/z = 481.4 $[M + H]^+$.

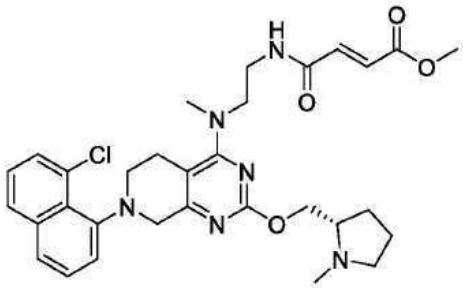


[1466]

[1467] **단계 3: (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-엔산**

[1468] (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 푸마르산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-엔산(9.43 mg, 7.53%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 11.17 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.99 (dd, *J* = 10.3, 13.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.4, 13.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.92 - 2.91 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 3H), 2.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H). LCMS Rt = 1.929분, m/z = 578.2 $[M + H]^+$.

[1469] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.929분, ESI+ 실측치 [M+H] = 578.2

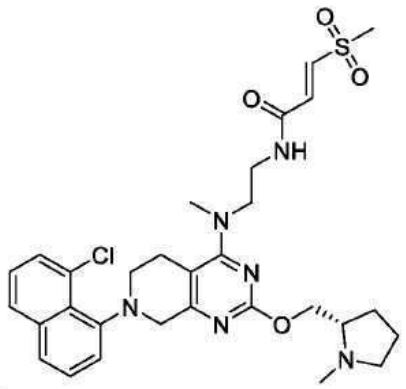


[1470]

[1471] **실시예 22(방법 1-A1): 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-엔산**

[1472] *N'*-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N'*-메틸-에테인-1,2-다이아민(**실시예 21 단계 2**)에서 시작하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 15%-40%, 8분)로 정제하여 메틸 (*S,E*)-4-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아미노)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(17.63 mg, 13.89%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ ppm 10.78 - 10.49 (m, 1 H), 7.90 (d, *J* = 7.38 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H), 7.64 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.34 (m, 2 H), 6.92 (d, *J* = 15.51 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 15.51 Hz, 1 H), 4.90 - 4.62 (m, 2 H), 4.30 (br d, *J* = 18.01 Hz, 1 H), 4.01 - 3.68 (m, 8 H), 3.67 - 3.47 (m, 3 H), 3.44 - 3.24 (m, 4 H), 3.18 - 3.04 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.88 - 2.76 (m, 1 H), 2.39 - 2.28 (m, 1 H), 2.20 - 2.08 (m, 3 H). LCMS Rt = 2.048분, m/z = 592.3 $[M + H]^+$.

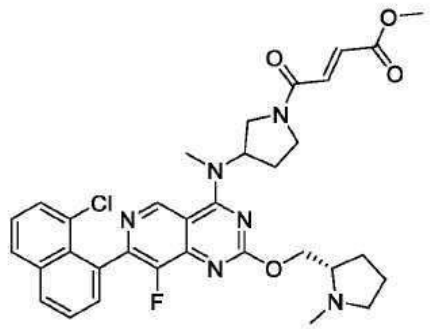
[1473] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.048분, ESI+ 실측치 [M+H] = 592.3

[1474] 

[1475] **실시예 23(방법 1-A17): (*S,E*)-*N*-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)-3-(메틸설폰일)아크릴아마이드**

[1476] *N*'-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N*'-메틸-에테인-1,2-다이아민(**실시예 21 단계 2**)에서 시작하고 (*E*)-4-메톡시-4-옥소뷰트-2-엔산을 (*E*)-3-(메틸설폰일)아크릴산으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 (*S,E*)-*N*-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)-3-(메틸설폰일)아크릴아마이드(57.05 mg, 6.02%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.5, 15.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.26(m, 1H), 4.19 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 6.3, 10.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.23 - 3.12 (m, 5H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.01 -2.98 (m, 4H), 2.65 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 3H). LCMS Rt = 2.795분, m/z = 612.2 [M + H]+.

[1477] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.795분, ESI+ 실측치 [M+H] = 612.2

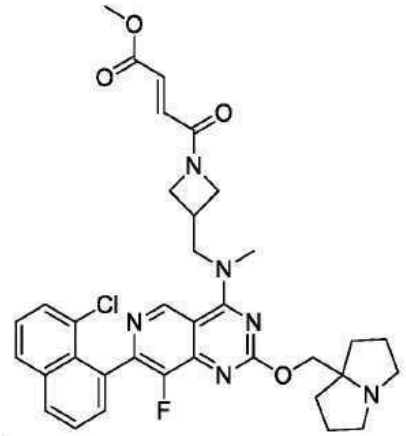
[1478] 

[1479] **실시예 24(방법 1-A11): 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1480] (*S*)-N^1-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-N^1-메틸에테인-1,2-다이아민을 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex

C18 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%-65%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(8.24 mg, 12%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 5.53 - 5.35 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.20 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.15 (br s, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.66 (m, 4H). LCMS Rt = 2.109분, m/z = 632.2 [M + H]+.

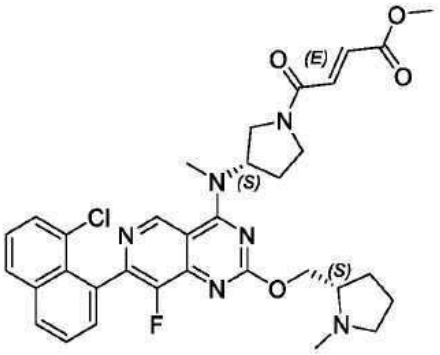
[1481] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 10 mM 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.109분, ESI+ 실측치 [M+H] = 632.2.

[1482] 

[1483] **실시예 25(방법 1-A20): 메틸 (*E*)-4-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

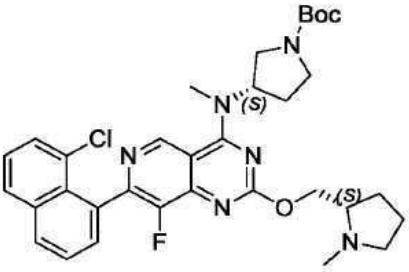
[1484] (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(10.81 mg, 22.29%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) 9.22 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.2, 15.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 1.92 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.65 - 1.58 (m, 2H). LCMS Rt = 2.058분, m/z = 658.3 $[M + H]^+$.

[1485] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.058분, ESI+ 실측치 [M+H] = 658.3



[1486]

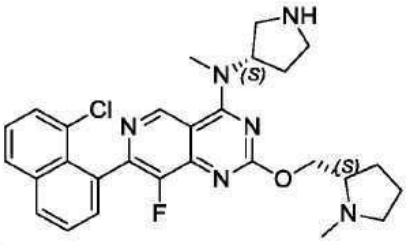
[1487] **실시예 26(방법 1-A15): 메틸 (*E*)-4-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**



[1488]

[1489] **단계 1: (*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

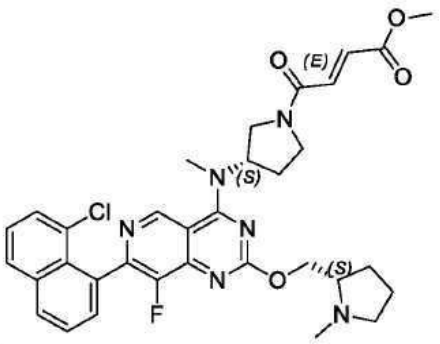
[1490] 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘을 (*S*)-4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘으로 대체하고 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노메틸)아제티딘-1-카복실레이트를 삼차-뷰틸 (*S*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 플래시 컬럼(ISCO 20 g 실리카, 메탄올 중 0-40% 다이클로로메테인, 20분에 걸쳐 구배)으로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(150 mg, 60%)를 주황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.808분, m/z = 620.2 [M + H]+.



[1491]

[1492] **단계 2: 7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[1493] **실시예 28(방법 2-C), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰고 조생성물을 역상 HPLC(Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(60 mg, 70%)을 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.551분, m/z = 520.2 [M + H]+.

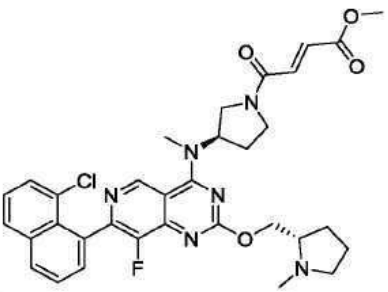


[1494]

[1495] **단계 3: 메틸 (*E*)-4-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1496] **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(11.29 mg, 30%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.82 (s, 1 H), 7.82 - 7.80 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1 H), 4.17 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 3H). LCMS Rt = 2.889분, m/z = 632.2 $[M + H]^+$.

[1497] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.889분, ESI+ 실측치 [M+H] = 632.2.



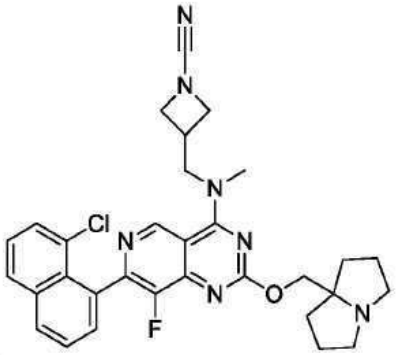
[1498]

[1499] **실시예 27(방법 1-A8): 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[1500] (*S*)-*N*^{1}-(7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*^{1}-메틸에테인-1,2-다이아민을 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 6**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 메틸 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(9.02 mg, 11%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 - 9.14 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 5.56 - 5.24 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 3.80 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 3H). LCMS Rt =

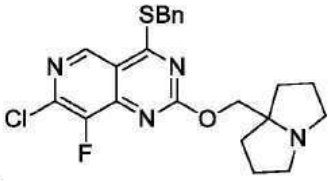
2.897분, m/z = 632.2 [M + H]+.

[1501] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.897분, ESI+ 실측치 [M+H] = 632.2.



[1502]

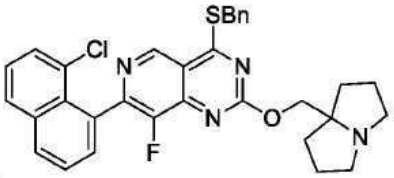
[1503] **실시예 28(방법 2-C): 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카보나이트릴**



[1504]

[1505] **단계 1: 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[1506] 다이옥세인(300 mL) 중 4-벤질설판일-2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘(10 g, 29.39 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(11.40 g, 88.18 mmol) 및 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일메탄올(8.30 g, 58.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(300 mL)의 (10:1) 혼합물로 희석하였고 생성된 침전물을 여과하여 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(7.7 g, 58.87%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.740분, m/z = 444.1 [M + H]+.



[1507]

[1508] **단계 2: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[1509] 물(20 mL) 및 다이옥세인(40 mL) 중 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(3.9 g, 8.76 mmol), (8-클로로-1-나프틸)보론산(3.62 g, 17.53 mmol), 인산포타슘(5.58 g, 26.29 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐:다이사이클로헥실-[3-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(689.63 mg, 876.50 μmol)의 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(2 x 90 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 80% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(4.5 g, 44.95%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt =

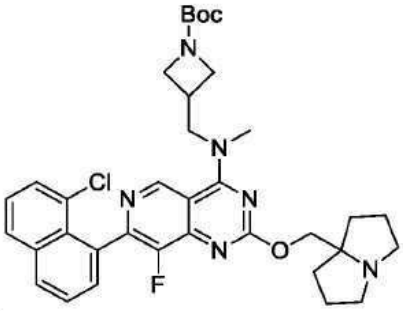
2.825분, m/z = 570.2 [M + H]+.



[1510]

[1511] **단계 3: 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

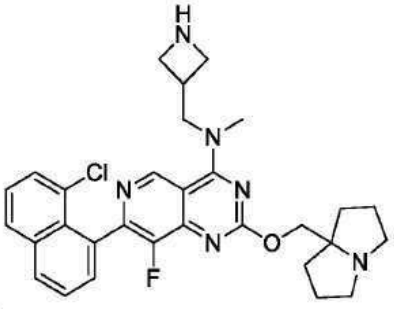
[1512] 아세토나이트릴(10 mL) 중 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(100 mg, 175.10 μmol)의 용액에 물(3.15 mg, 175.10 μmol), 아세트산(10.52 mg, 175.10 μmol) 및 1,3-다이클로로-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(93.14 mg, 472.77 μmol)을 첨가한 후 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산 소듐(30 mL)으로 퀜칭하였고 수성층을 아세트산 에틸(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(80 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.738분, m/z = 482.1 [M + H]+.



[1513]

[1514] **단계 4: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[1515] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(1 mL) 중 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노메틸)아제티딘-1-카복실레이트(155.38 mg, 775.81 μmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(200.54 mg, 1.55 mmol) 및 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(250 mg, 517.21 μmol)을 0 ℃에서 첨가한 후 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(180 mg, 38.86%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.610분, m/z = 646.3 [M + H]+.

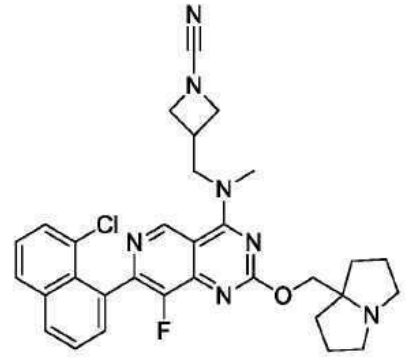


[1516]

[1517] **단계 5: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메**

톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민

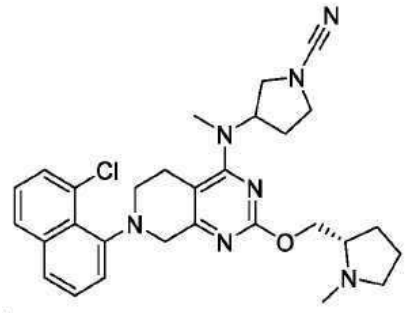
[1518] 다이클로로메테인(2 mL) 중 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 154.52 μmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(770.00 mg, 6.75 mmol)을 첨가한 후 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산 소듐 용액(5 mL)으로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 97.90%)을 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.582분, m/z = 546.2 [M + H]+.

[1519] 

[1520] **단계 6: 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카보나이트릴**

[1521] 다이클로로메테인(1 mL) 중 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(50 mg, 75.63 μmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(29.32 mg, 226.90 μmol) 및 사이안화 브로민(5.61 mg, 52.94 μmol)을 첨가한 후 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산 소듐(5 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC (컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카보나이트릴(10.13 mg, 23.05%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 1.1, 2.8, 7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 3H), 3.57 - 3.54 (m, 3H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (td, J = 6.5, 10.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LCMS Rt = 2.112분, m/z = 571.2 [M + H]+.

[1522] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.112분, ESI+ 실측치 [M+H] = 571.2.

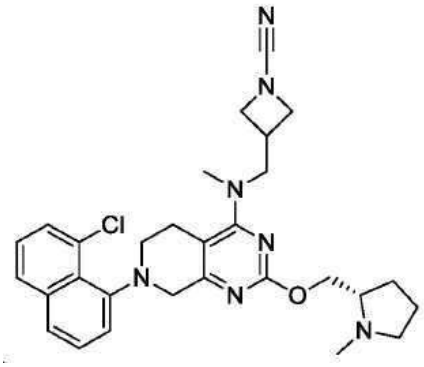
[1523] 

[1524] **실시예 29(방법 2-C1): 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴**

[1525] *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-

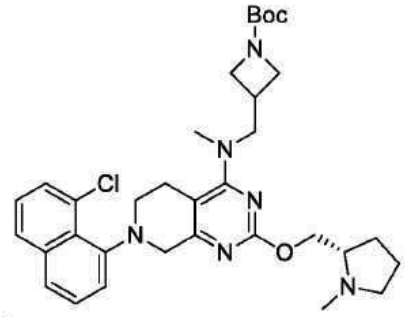
7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민을 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(**실시예 5 Step 2** 참조)으로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 이동상: [물(0.2% FA)-ACN]; B%: 1%-40%, 8분)로 정제하여 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴(2.87 mg, 3.68%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 3.6, 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.18 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.97 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.25 - 1.98 (m, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 3H). LCMS Rt = 2.153분, m/z = 531.3 $[M + H]^{+}$.

[1526] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.153분, ESI+ 실측치 [M+H] = 531.3.



[1527]

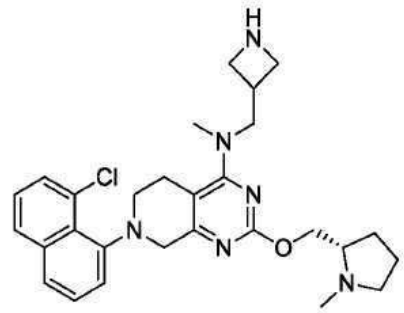
[1528] **실시예 30(방법 2-C2): (*S*)-3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카보나이트릴**



[1529]

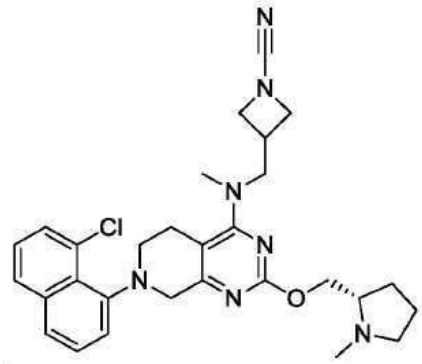
[1530] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[1531] (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트에서 시작하고 삼차-뷰틸 *N*-(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 3-((메틸아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 10% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*S*)-3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(90 mg, 55.04%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.691분, m/z = 606.3 [M + H]+.

[1532] 

[1533] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

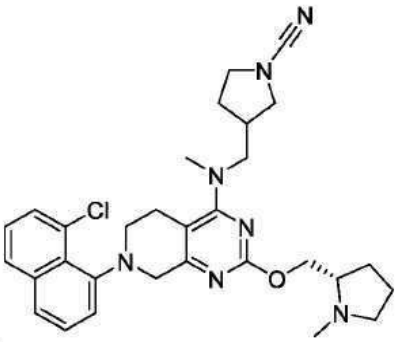
[1534] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.667분, m/z = 506.3 $[M + H]^+$.

[1535] 

[1536] **단계 3: (*S*)-3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카보나이트릴**

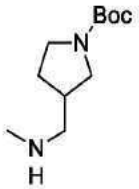
[1537] **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 1%-40%, 8분)로 정제하여 (*S*)-3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카보나이트릴(15.06 mg, 18.01%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 4H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.71 (br d, J=17.2 Hz, 1H), 3.60 (td, J=6.8, 13.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (br d, J=15.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.47 (q, J=8.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (td, J=2.5, 4.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 3H). LCMS Rt = 2.063분, m/z = 531.3 $[M + H]^+$.

[1538] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.063분, ESI+ 실측치 [M+H] = 531.3.



[1539]

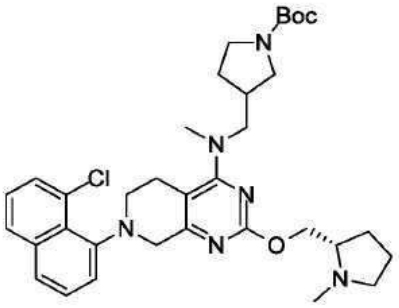
[1540] **실시예 31(방법 2-C3): 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-카보나이트릴**



[1541]

[1542] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

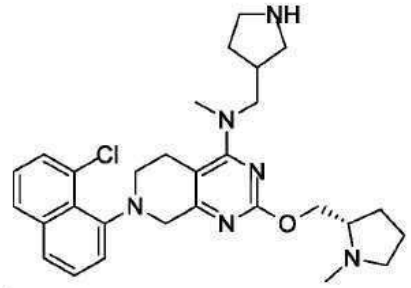
[1543] 에탄올(10 mL) 중 삼차-뷰틸 3-폼일피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 2.51 mmol) 및 메탄아민(779.36 mg, 7.53 mmol, 에탄올 중 30%)의 용액에 아세트산(150.70 mg, 2.51 mmol) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(394.25 mg, 6.27 mmol)를 0 ℃에서 첨가한 후 혼합물을 1시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(180 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.737분, m/z = 214.2 [M + H]+.



[1544]

[1545] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

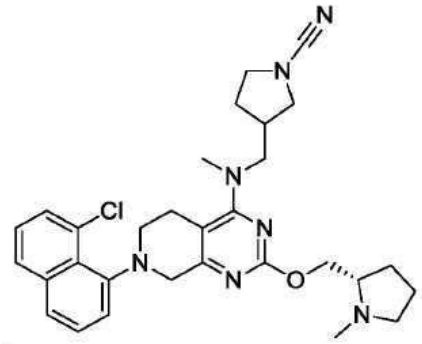
[1546] (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트에서 시작하고 삼차-뷰틸 *N*-(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 3-(메틸아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 90% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(75 mg, 44.83%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.703분, m/z = 620.3 $[M + H]^+$.



[1547]

[1548] **단계 3: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(피롤리딘-3-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1549] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(피롤리딘-3-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.664분, m/z = 520.3 $[M + H]^+$.

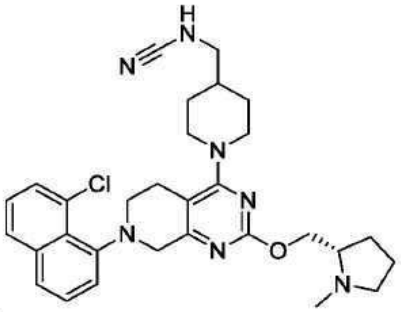


[1550]

[1551] **단계 4: 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-카보나이트릴**

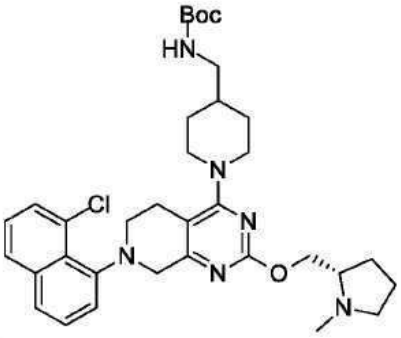
[1552] **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 5%-40%, 8분)로 정제하여 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-카보나이트릴(2.3 mg, 4.82%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.54 (dt, J=2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (dd, J=2.6, 7.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.24 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=5.9, 11.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, J=4.0, 17.4 Hz, 1H), 3.56 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.21 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (br s, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 5H). LCMS Rt = 2.085분, m/z = 545.3 $[M + H]^+$.

[1553] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.085분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.3.



[1554]

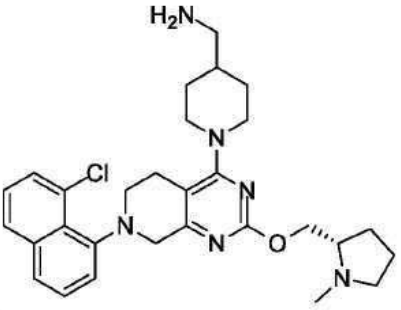
[1555] **실시예 32(방법 2-C4): (*S*)-*N*-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메틸)사이안아마이드**



[1556]

[1557] **단계 1: (*S*)-삼차-뷰틸 ((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트**

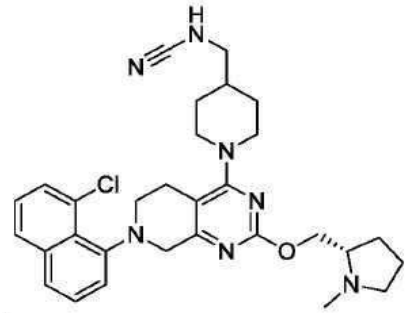
[1558] (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트에서 시작하고 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 (피페리딘-4-일메틸)카바메이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 90% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 ((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트(150 mg, 27.53%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.895분, m/z = 620.3 [M + H]+.



[1559]

[1560] **단계 2: (*S*)-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄아민**

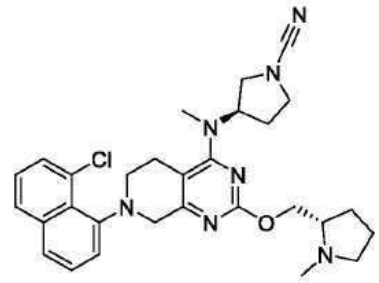
[1561] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*S*)-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄아민(288 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.695분, m/z = 520.3 $[M + H]^+$.

[1562] 

[1563] **단계 3: (*S*)-*N*-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메틸)사이안아마이드**

[1564] **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 1%-40%, 8분)로 정제하여 (*S*)-*N*-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메틸)사이안아마이드(5.5 mg, 5.99%, 포메이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.52 (m, 2H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 3.83 (dd, *J* = 10.8, 17.5 Hz, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 3.20 - 2.96 (m, 6H), 2.86 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.67 - 1.23 (m, 2H). LCMS Rt = 3.265분, m/z = 545.3 $[M + H]^+$.

[1565] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.265분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.3.

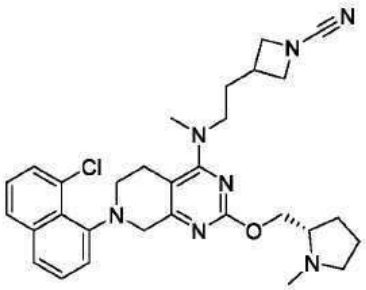
[1566] 

[1567] **실시예 33(방법 2-C5): (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴**

[1568] 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*R*)-피롤리딘-3-일]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(**실시예 9 단계 3** 참조)에서 시작하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴(20 mg, 30.96%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 3.3, 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 6.2, 10.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.85 - 1.55 (m, 4H). LCMS Rt = 3.310분, m/z = 531.3 $[M + H]^+$.

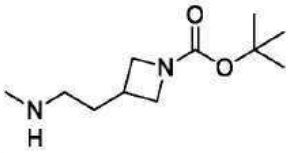
[1569] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.310분, ESI+ 실측치

[M+H] = 531.3



[1570]

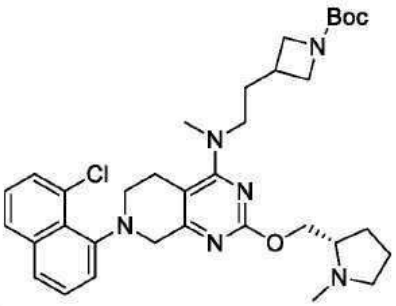
[1571] **실시예 34(방법 2-C6): (*S*)-3-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아제티딘-1-카보나이트릴**



[1572]

[1573] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-[2-(메틸아미노)에틸]아제티딘-1-카복실레이트**

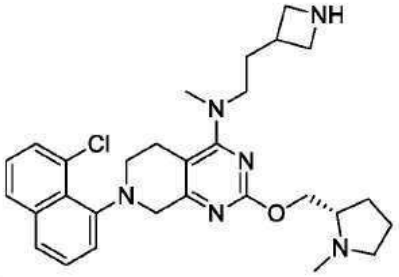
[1574] 메탄올(1 mL) 중 삼차-뷰틸 3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 501.89 μmol)의 용액에 메탄아민(779.36 mg, 7.53 mmol, 에탄올 중 30%) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(94.62 mg, 1.51 mmol)를 0 ℃에서 첨가한 후 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-[2-(메틸아미노)에틸]아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[1575]

[1576] **단계 2: (*S*)-삼차-뷰틸 3-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아제티딘-1-카복실레이트**

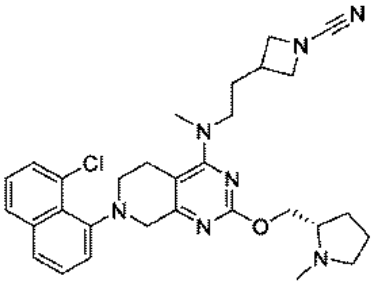
[1577] 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 3-(2-(메틸아미노)에틸)아제티딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(0.1%TFA)-ACN; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 3-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아제티딘-1-카복실레이트(30 mg, 15.92%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.908분, m/z = 620.3 [M + H]+.



[1578]

[1579] **단계 3: (*S*)-*N*-(2-(아제티딘-3-일)에틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1580] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 농축하여 (*S*)-*N*-(2-(아제티딘-3-일)에틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(25 mg, 96.47%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.569분, m/z = 520.3 [M + H]+.

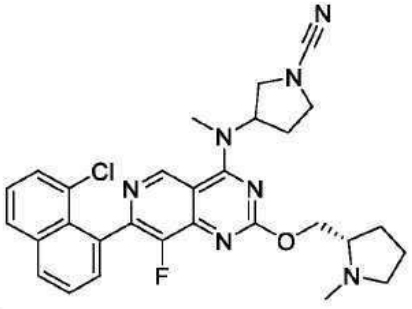


[1581]

[1582] **단계 4: (*S*)-3-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아제티딘-1-카보나이트릴**

[1583] **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*S*)-3-(2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)아제티딘-1-카보나이트릴(4.71 mg, 22.73%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.83 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.48 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.30 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=11.51, 6.03 Hz, 1 H), 4.26 (dt, J=11.35, 4.52 Hz, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 3 H), 3.78 - 3.84 (m, 2 H), 3.69 (d, J=17.32 Hz, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H) 3.12 - 3.27 (m, 3 H), 3.08 (s, 4 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 2.62 - 2.73 (m, 3 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 1.80 - 1.87 (m, 2 H) ,1.68 - 1.78 (m, 1 H). LCMS Rt = 2.067분, m/z = 545.3 [M + H]+.

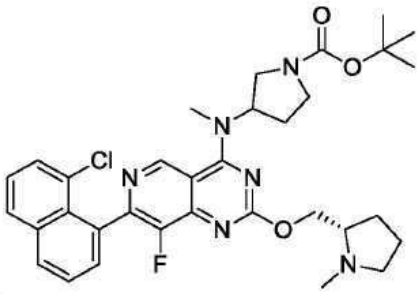
[1584] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.067분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.3



[1585]

[1586] **실시예 35(방법 2-C7): 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도**

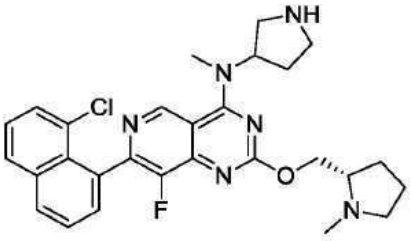
[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴



[1587]

[1588] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

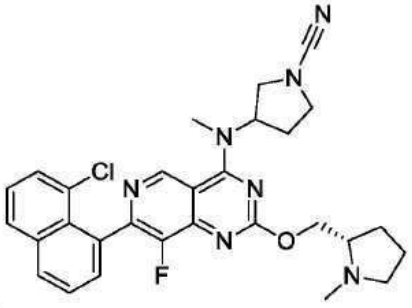
[1589] 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘을 (*S*)-4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘으로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 45%-65%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(150 mg, 47.81%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.603분, m/z = 620.3 $[M + H]^+$.



[1590]

[1591] **단계 2: 7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[1592] **실시예 28(방법 2-C), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-피롤리딘-3-일-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(120 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.561분, m/z = 520.2 $[M + H]^+$.



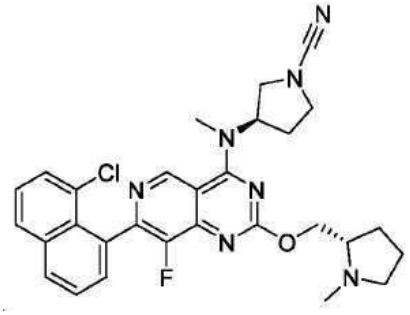
[1593]

[1594] **단계 3: 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴**

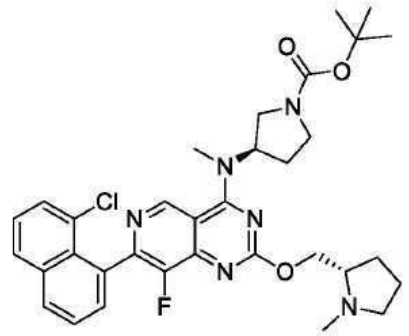
[1595] **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)

(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴(1.35 mg, 4.31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.35 (br dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H). LCMS Rt = 2.057분, m/z = 545.2 $[M + H]^+$.

[1596] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.057분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.2.

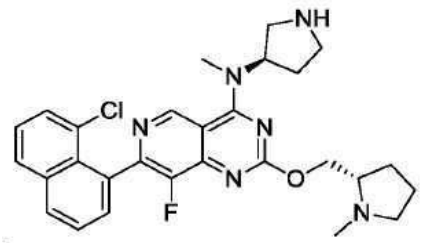
[1597] 

[1598] **실시예 36(방법 2-C8): (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴**

[1599] 

[1600] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

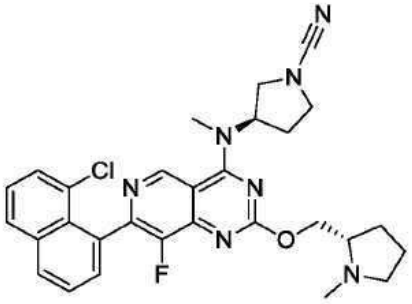
[1601] 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘을 (*S*)-4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘으로 대체하고 삼차-뷰틸 3-((메틸아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트를 삼차-뷰틸 (*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-9% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(930 mg, 32.94%)를 주황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.702분, m/z = 620.2 $[M + H]^+$.

[1602] 

[1603] **단계 2: 7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*R*)-피롤리딘-**

3-일]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민

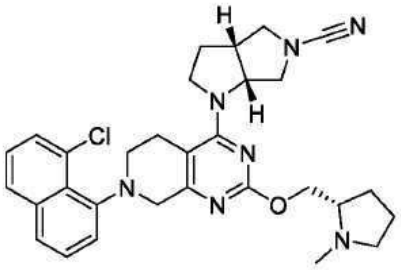
[1604] **실시예 28(방법 2-C), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-*N*-[(3*R*)-피롤리딘-3-일]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(160 mg, 40.72%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.574분, m/z = 520.2 $[M + H]^+$.

[1605] 

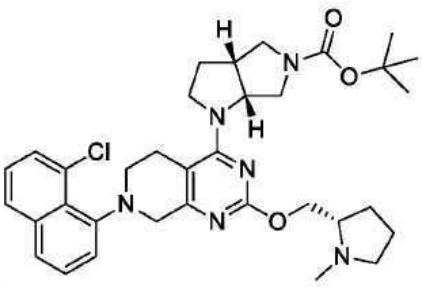
[1606] **단계 3: (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴**

[1607] **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 5%-45%, 8분)로 정제하여 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴(83.22 mg, 58.80%, 포메이트 염)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.35 (br dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H). LCMS Rt = 2.071분, m/z = 545.2 [M + H]+.

[1608] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.071분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.2.

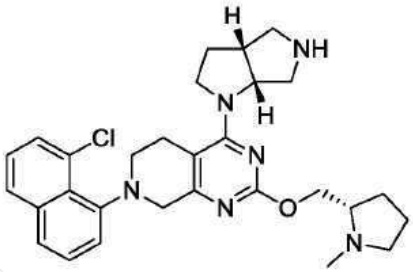
[1609] 

[1610] **실시예 37(방법 2-C9): (3a*R*,6a*R*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*b*]피롤-5(1*H*)-카보나이트릴**

[1611] 

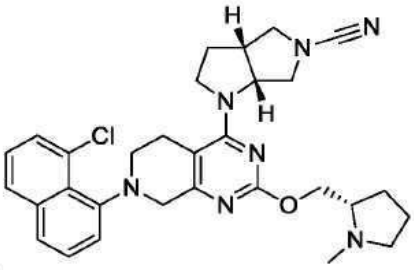
[1612] **단계 1: 삼차-뷰틸 (3a*R*,6a*R*)-1-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로피롤로[3,4-*b*]피롤-5-카복실레이트**

[1613] (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 시작하고 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 (3a*R*,6a*R*)-헥사하이드로피롤로[3,4-*b*]피롤-5(1*H*)-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)로 퀜칭한 후 여과하여 삼차-뷰틸 (3a*R*,6a*R*)-1-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로피롤로[3,4-*b*]피롤-5-카복실레이트(140 mg, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.591분, m/z = 618.3 $[M + H]^+$.

[1614] 

[1615] **단계 2: 4-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-2*H*-피롤로[3,4-*b*]피롤-1-일]-7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘**

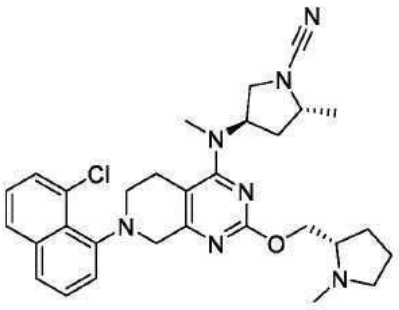
[1616] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 4-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-2*H*-피롤로[3,4-*b*]피롤-1-일]-7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘(150 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.582분, m/z = 518.2 $[M + H]^+$.

[1617] 

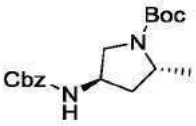
[1618] **단계 3: (3a*R*,6a*R*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*b*]피롤-5(1*H*)-카보나이트릴**

[1619] *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민을 4-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-2*H*-피롤로[3,4-*b*]피롤-1-일]-7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘으로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 5%-35%, 8분)로 정제하여 (3a*R*,6a*R*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*b*]피롤-5(1*H*)-카보나이트릴(4.32 mg, 6.01%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 2H), 4.85 - 4.64 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (dt, J = 7.7, 11.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.39 (dq, J = 5.1, 8.7 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 4H). LCMS Rt = 3.264분, m/z = 543.3 $[M + H]^+$.

[1620] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.264분, ESI+ 실측치 [M+H] = 543.3.

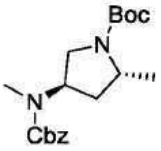
[1621] 

[1622] **실시예 38(방법 2-C10): (2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카보나이트릴**

[1623] 

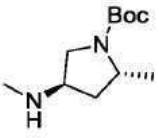
[1624] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-(벤질옥시카보닐아미노)-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트**

[1625] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 2.50 mmol)의 용액에 벤질 카보노클로리데이트(425.89 mg, 2.50 mmol) 및 수산화 소듐(2 M, 3.74 mL)을 0 ℃에서 첨가한 후 혼합물을 2시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 30% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-(벤질옥시카보닐아미노)-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(640 mg, 76.66%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.94 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.64 (br dd, *J* = 6.4, 11.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1626] 

[1627] **단계 2: 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-[벤질옥시카보닐(메틸)아미노]-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트**

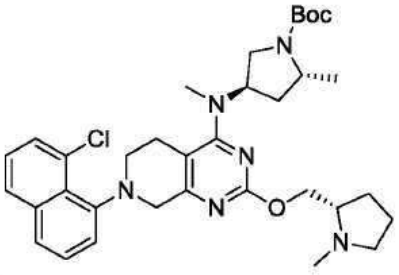
[1628] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-(벤질옥시카보닐아미노)-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(590 mg, 1.76 mmol)의 용액에 수소화 소듐(141.13 mg, 3.53 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반한 후 아이오딘화 메틸(375.63 mg, 2.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 30% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-[벤질옥시카보닐(메틸)아미노]-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(360 mg, 54.46%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1629] 

[1630] **단계 3: 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-2-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

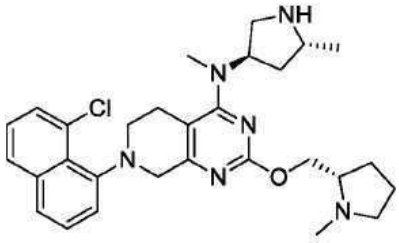
[1631] 아세트산 에틸(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-[벤질옥시카보닐(메틸)아미노]-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트

(320 mg, 918.39 μmol)의 용액에 탄소상 팔라듐(300 mg, 918.39 μmol, 10% 순도)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 3회 탈기시키고 2시간 동안 20 ℃에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 유기층을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-2-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(190 mg, 미정제)를 황색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 6.1, 10.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.08 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (br d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1632] 

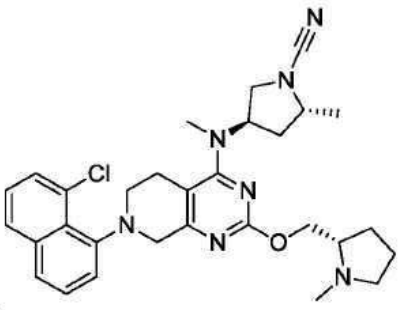
[1633] **단계 4: 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

[1634] 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-2-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC (컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(TFA)- ACN; B%: 15%-55%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(180 mg, 38.20%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.826분, m/z = 620.3 $[M + H]^+$.

[1635] 

[1636] **단계 5: 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-*N*-[(3*R*,5*R*)-5-메틸피롤리딘-3-일]-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

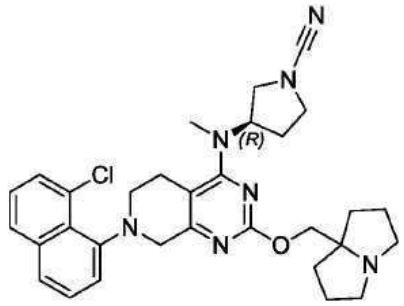
[1637] **실시예 1(방법 1-A), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 농축하여 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-메틸-*N*-[(3*R*,5*R*)-5-메틸피롤리딘-3-일]-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(165 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.490분, m/z = 520.3 $[M + H]^+$.

[1638] 

[1639] **단계 6: (2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카보나이트릴**

[1640] *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민을 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((3*R*,5*R*)-5-메틸피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)- ACN; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카보나이트릴(11.38 mg, 22.09%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 4.86 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (td, J = 7.2, 9.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.30 (br dd, J = 5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.58 (m, 4H), 1.29 (dd, J = 4.6, 6.3 Hz, 3H). LCMS Rt = 2.161분, m/z = 545.3 [M + H]+.

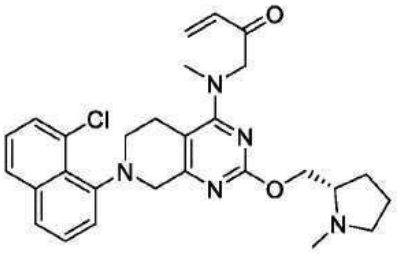
[1641] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.161분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.3.

[1642] 

[1643] **실시예 39(방법 2-C11): (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴**

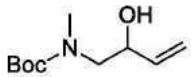
[1644] *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민을 (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(**실시예 18 단계 2** 참조)으로 대체하여 **실시예 28(방법 2-C), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(FA)- ACN; B%: 5%-45%, 8분)로 정제하여 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카보나이트릴(9 mg, 7.35%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=3.5, 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 4.25 (dd, J=3.7, 17.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 3H), 2.98 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.68 (td, J=6.7, 10.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 5H), 1.73 - 1.61 (m, 2H). LCMS Rt = 2.172분, m/z = 557.3 $[M + H]^+$.

[1645] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.172분, ESI+ 실측치 [M+H] = 557.3.



[1646]

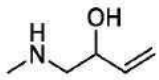
[1647] **실시예 40(방법 1-E): (*S*)-1-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)뷰트-3-엔-2-온**



[1648]

[1649] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2-하이드록시뷰트-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트**

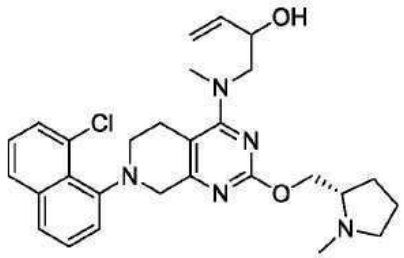
[1650] 테트라하이드로퓨란(400 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-메틸-*N*-(2-옥소에틸)카바메이트(10 g, 57.73 mmol)의 용액에 브로모(바이닐)마그네슘(1 M, 230.93 mL)을 5 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(400 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2-하이드록시뷰트-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트(12.4 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 5.78 (ddd, J = 5.8, 10.7, 16.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.02 (m, 2H), 4.27 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.35 (br d, J = 14.8 Hz, 3H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).



[1651]

[1652] **단계 2: 1-(메틸아미노)뷰트-3-엔-2-올**

[1653] 염산/아세트산 에틸(4 M, 20 mL) 중 삼차-뷰틸 (2-하이드록시뷰트-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트(1 g, 4.97 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 1-(메틸아미노)뷰트-3-엔-2-올(700 mg, 미정제, 염산염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.155분, m/z = 101.08 [M + H]+.

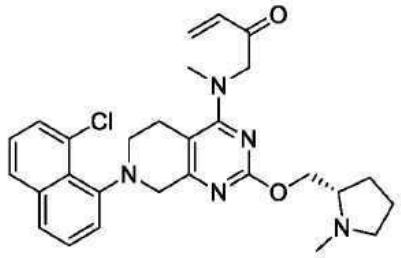


[1654]

[1655] **단계 3: 1-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)뷰트-3-엔-2-올**

[1656] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(3 mL) 중 1-(메틸아미노)뷰트-3-엔-2-올(617.65 mg, 4.49 mmol, 염산염)의 용액에 트라이에틸아민(272.51 mg, 2.69 mmol) 및 [7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]트라이플루오로메테인설포네이트(500 mg, 897.69 μmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-100% 메탄올)로 정제하여 1-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)뷰트-3-엔-2-올(200 mg, 43.85%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.387분, m/z = 507.24 [M

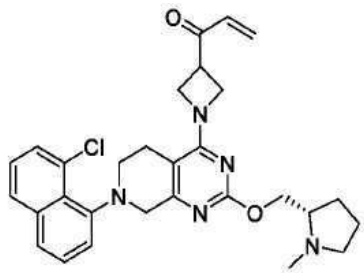
+ H]+.

[1657] 

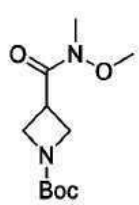
[1658] **단계 4: (*S*)-1-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)뷰트-3-엔-2-온**

[1659] 다이메틸 설폭사이드(2 mL) 및 다이클로로메테인(2 mL) 중 1-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)뷰트-3-엔-2-올(200 mg, 393.66 μmol)의 용액에 1-하이드록시-1,2-벤즈아이오독솔-3(1*H*)-온-1-옥사이드(275.58 mg, 984.15 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상: 물(10 mM NH_4HCO_3)-ACN; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*S*)-1-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)뷰트-3-엔-2-온(32.73 mg, 15.79%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 1H), 5.91 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (dd, J=6.1, 10.7 Hz, 1H), 3.72 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 4H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.72 (br d, J=15.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H). LCMS Rt = 3.260분, m/z = 505.22 [M + H]+.

[1660] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.260분, ESI+ 실측치 [M+H] = 505.22.

[1661] 

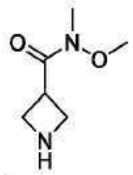
[1662] **실시예 41(방법 3-E): (*S*)-1-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)프로프-2-엔-1-온**

[1663] 

[1664] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트**

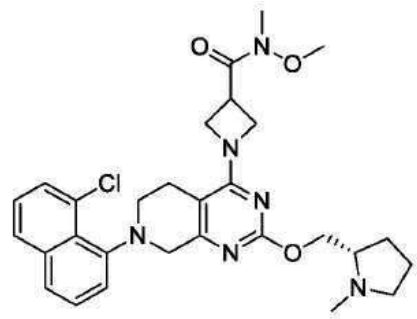
[1665] 다이클로로메테인(25 mL) 중 *N*-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드(581.75 mg, 5.96 mmol)의 용액에 4-메틸모폴린(1.01 g, 9.94 mmol), 1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산(1 g, 4.97 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(1.43 g, 7.46 mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(1.01 g, 7.46 mmol)을 첨가하

였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.16 g, 95.54%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.10 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). LCMS Rt = 1.322분, m/z = 244.14 [M + H]+.

[1666] 

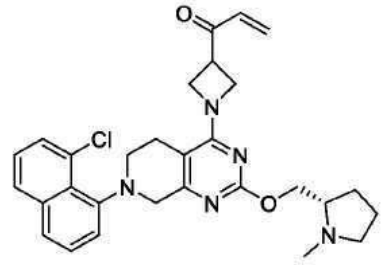
[1667] **단계 2: *N*-메톡시-*N*-메틸아제티딘-3-카복사마이드**

[1668] 다이클로로메테인(1.5 mL) 및 트라이플루오로아세트산(0.5 mL) 중 삼차-뷰틸 3-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(300 mg, 1.23 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-메톡시-*N*-메틸아제티딘-3-카복사마이드(700 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.123분, m/z = 144.09 [M + H]+.

[1669] 

[1670] **단계 3: (*S*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸아제티딘-3-카복사마이드**

[1671] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(5 mL) 중 *N*-메톡시-*N*-메틸아제티딘-3-카복사마이드(278.13 mg, 1.08 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(278.45 mg, 2.15 mmol) 및 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(300 mg, 538.62 μmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-100% 메탄올)로 정제하여 (*S*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸아제티딘-3-카복사마이드(150 mg, 50.54%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.510분, m/z = 550.25 [M + H]+.

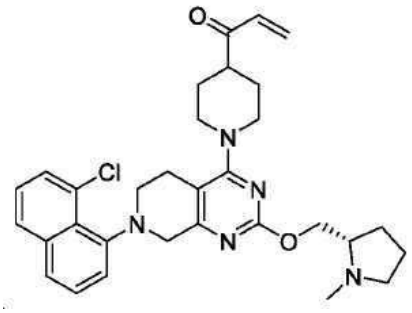
[1672] 

[1673] **단계 4: (*S*)-1-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)프로프-2-엔-1-온**

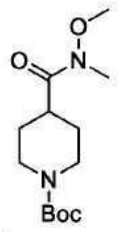
[1674] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중 (*S*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테

트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸아제티딘-3-카복사마이드(50 mg, 90.73 μmol)의 용액에 브로모(바이닐)마그네슘(1 M, 362.92 uL)을 -78 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(2 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 3 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: 물(0.1% TFA)-ACN; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 (*S*)-1-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)프로프-2-엔-1-온(17.95 mg, 30.98%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 6.51 - 6.35 (m, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 6.09 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 3H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.95 (br d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.76 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.40 - 2.00 (m, 4H). LCMS Rt = 2.069분, m/z = 517.22 [M + H]+.

[1675] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.069분, ESI+ 실측치 [M+H] = 517.22.

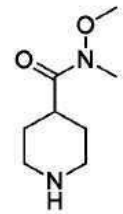
[1676] 

[1677] **실시예 42(방법 3-E1): (*S*)-1-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[1678] 

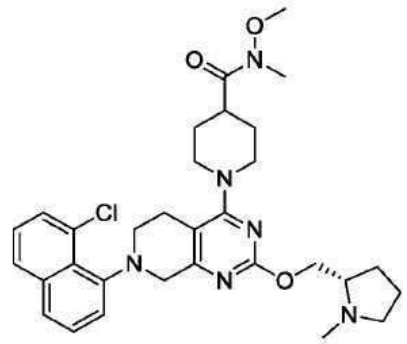
[1679] **단계 1: 삼차-뷰틸 4-(메톡시(메틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트**

[1680] 1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산을 1-삼차-뷰톡시카보닐피페리딘-4-카복실산으로 대체하여 **실시예 41[실시예 41(방법 3-E)], 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 형성 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 4-(메톡시(메틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(2.4 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 3.9-4.0 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 3H), 1.63 (br d, 2H, J=11.3 Hz), 1.4-1.4 (m, 9H), 1.35 (br d, 2H, J=3.9 Hz). LCMS Rt = 0.659분, m/z = 272.2 [M + H]+.

[1681] 

[1682] **단계 2: *N*-메톡시-*N*-메틸피페리딘-4-카복사마이드**

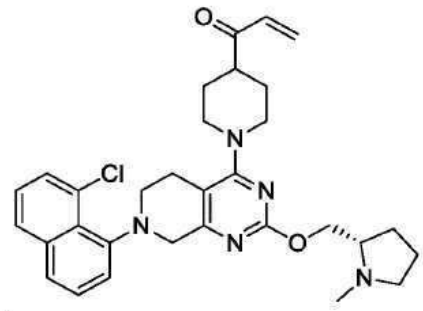
[1683] **실시예 41(방법 3-E), 단계 2**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였고, 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 *N*-메톡시-*N*-메틸피페리딘-4-카복사마이드(650 mg, 미정제, 염산염)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 3.68 (s, 3H), 3.23 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 4H).



[1684]

[1685] **단계 3: (*S*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸피페리딘-4-카복사마이드**

[1686] **실시예 41(방법 3-E), 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였고, 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 15%-55%, 8분)로 정제하여 (*S*)-1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸피페리딘-4-카복사마이드(38 mg, 10.49%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.544분, m/z = 578.3 [M + H]+.

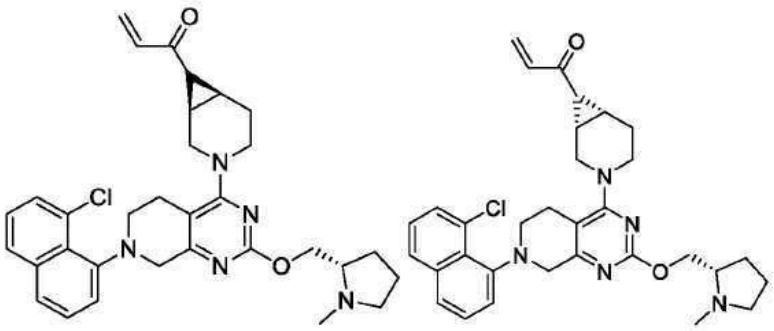


[1687]

[1688] **단계 4: (*S*)-1-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

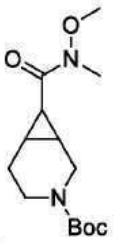
[1689] **실시예 41(방법 3-E), 단계 4**와 유사한 방식으로 그리냐르 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*S*)-1-(1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(8.87 mg, 5.43%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=3.1, 7.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 6.34 - 6.26 (m, 1H), 5.86 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 3H), 3.81 (br d, J=17.8 Hz, 1H), 3.69 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 3.52 (br d, J=11.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.59 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.60 (q, J=11.8 Hz, 1H). LCMS Rt = 2.213분, m/z = 545.3 [M + H]+.

[1690] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.213분, ESI+ 실측치 [M+H] = 545.3



[1691]

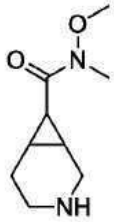
[1692] **실시예 43(방법 3-E2): 1-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온**



[1693]

[1694] **단계 1: 삼차-뷰틸 7-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-3-카복실레이트**

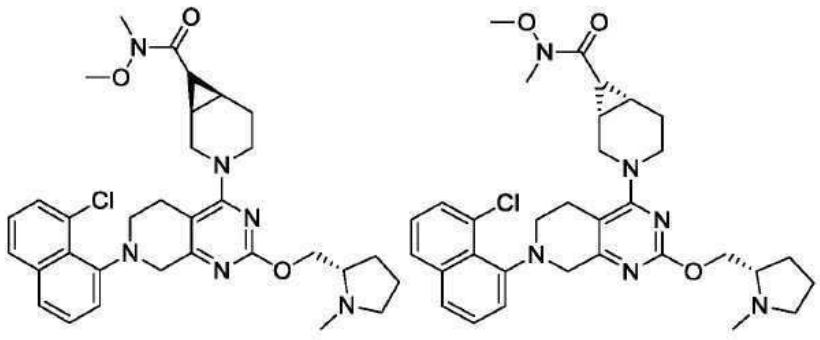
[1695] 1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산을 3-삼차-뷰톡시카보닐-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복실산으로 대체하여 **실시예 41(방법 3-E), 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 형성 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 7-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-3-카복실레이트(700 mg, 99.00%)를 수득하였다. LCMS Rt = 1.701분, m/z = 284.1 [M + H]+.



[1696]

[1697] **단계 2: *N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드**

[1698] **실시예 41(방법 3-E), 단계 2**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였고, 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 *N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드(700 mg, 미정제, 염산염)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.185분, m/z = 184.1 [M + H]+.



[1699]

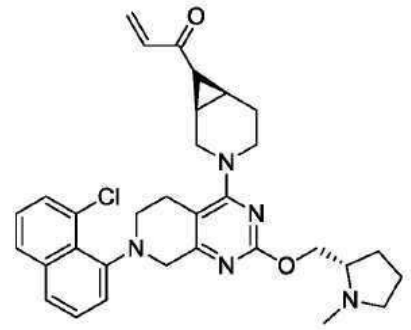
[1700] **단계 3: (1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드 및 (1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드**

[1701] **실시예 41(방법 3-E), 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 3-[7-(8-클로로-1-나프틸)-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-*5H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드 (250 mg, 50%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. 라세미 물질을 초임계 유체 크로마토그래피[Super Critical Fluid Chromatography, SFC]로 추가 정제하여 임의로 할당된 다음 화합물을 얻었다.

[1702] 황색 고체로서 (1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드(피크 1, 머무름 시간 = 2.900분)(75 mg, 14.06%) LCMS Rt = 0.644분, m/z = 590.3 [M + H]+.

[1703] 황색 고체로서 (1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-7-카복사마이드(피크 2, 머무름 시간 = 4.561분)(100 mg, 18.75%) LCMS Rt = 0.644분, m/z = 590.3 [M + H]+.

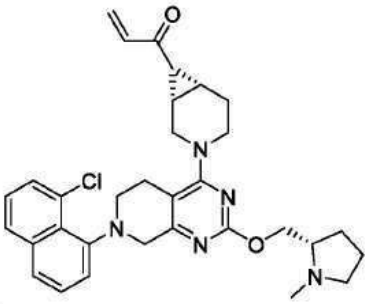
[1704] SFC(컬럼: Phenomenex-셀룰로스-2(250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: [MeOH 중 0.1% NH_3H_2O]; B%: 50%-50%, 8분).

[1705] 

[1706] **단계 4: 1-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온**

[1707] **실시예 41(방법 3-E), 단계 4**와 유사한 방식으로 그리냐르 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 5%-45%, 8분)로 정제하여 1-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온(5.24 mg, 16.27%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 6.34 - 6.18 (m, 1H), 5.91 - 5.80 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (dt, J=2.8, 10.9 Hz, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=6.4, 9.8, 13.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.48 (br t, J=4.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H). LCMS Rt = 2.204분, m/z = 557.3 [M + H]+.

[1708] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.204분, ESI+ 실측치 [M+H] = 557.3.

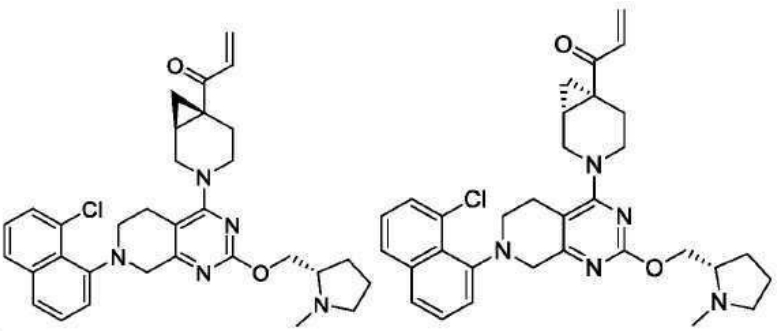


[1709]

[1710] **단계 4: 1-((1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온**

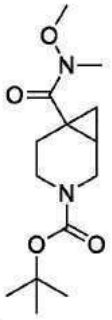
[1711] **실시예 41(방법 3-E), 단계 4**와 유사한 방식으로 그리냐르 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 5%-45%, 8분)로 정제하여 1-((1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온(3.64 mg, 11.34%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 (br d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.48 - 7.62 (m, 2 H), 7.30 - 7.47 (m, 2 H), 6.43 - 6.56 (m, 1 H), 6.19 - 6.37 (m, 1 H), 5.81 - 5.93 (m, 1 H), 4.22 - 4.40 (m, 2 H), 4.08 - 4.20 (m, 2 H), 3.67 - 3.88 (m, 2 H), 3.49 - 3.64 (m, 2 H), 3.18 - 3.31 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.06 (br d, J=5.99 Hz, 1 H), 2.92 (ddd, J=13.78, 9.99, 5.93 Hz, 1 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 2.44 - 2.51 (m, 3 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 3 H). LCMS Rt = 2.202분, m/z = 557.3 $[M + H]^+$.

[1712] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.202분, ESI+ 실측치 [M+H] = 557.3.



[1713]

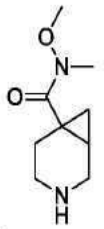
[1714] **실시예 44(방법 3-E3): 1-((1*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1*R*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온**



[1715]

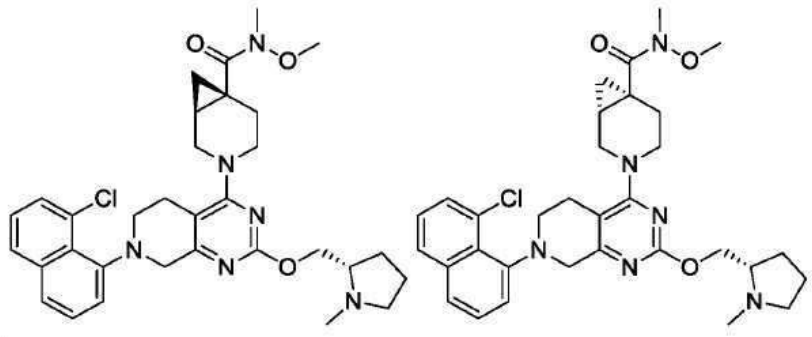
[1716] **단계 1: 삼차-뷰틸 6-[메톡시(메틸)카바모일]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-3-카복실레이트**

[1717] 1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산을 3-(삼차-뷰톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복실산으로 대체하여 **실시예 41(방법 3-E), 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 형성 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-[메톡시(메틸)카바모일]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-3-카복실레이트(1.1 g, 94.28%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 3.72 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.09 - 1.84 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 10H), 1.31 - 1.11 (m, 1H), 0.53 (dd, J = 5.3, 6.1 Hz, 1H). LCMS Rt = 0.194분, m/z = 284.2 [M + H]+.

[1718] 

[1719] **단계 2: *N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드**

[1720] **실시예 41(방법 3-E), 단계 2**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 *N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드(700 mg, 미정제, 염산염)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.175분, m/z = 184.1 [M + H]+.

[1721] 

[1722] **단계 3: (1*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드 및 (1*R*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드**

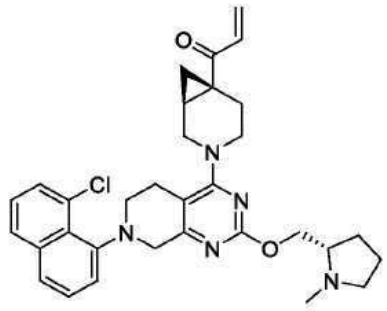
[1723] **실시예 41(방법 3-E), 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Kromasil C18(250 * 50 mm * 10 μm); 이동상: (물(10 mM NH_4HCO_3)-ACN; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드(400 mg, 85.33%)를 백색 고체로서 수득하였다. 라세미 물질을 SFC로 추가 정제하여 임의로 할당된 다음 화합물을 얻었다.

[1724] 황색 고체로서 (1*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드(피크 1, 머무름 시간 = 3.054분)(50 mg, 10.67%) LCMS Rt = 0.965분, m/z = 590.28 [M + H]+.

[1725] 황색 고체로서 (1*R*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-6-카복사마이드(피크 2, 머무름 시간 = 4.201분)(50 mg, 10.67%) LCMS Rt = 0.965분, m/z = 590.28 [M + H]+.

[1726] SFC(컬럼: Phenomenex-셀룰로스-2(250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: ([MeOH 중 0.1% NH_3H_2O]; B%: 60%-60%,

11분).

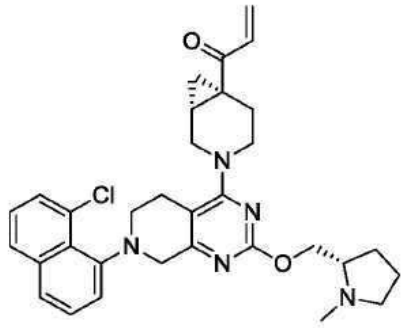


[1727]

[1728] **단계 4: 1-((1*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온**

[1729] **실시예 41(방법 3-E), 단계 4**와 유사한 방식으로 그리냐르 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 15%-55%, 8분)로 정제하여 1-((1*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온(2 mg, 9.69%, 포메이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 (br d, J = 8.19 Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 1 H), 6.51 - 6.62 (m, 1 H), 6.24 - 6.32 (m, 1 H), 5.67 - 5.74 (m, 1 H), 4.28 - 4.36 (m, 1 H), 4.21 - 4.28 (m, 1 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 3.71 - 3.85 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.46 - 3.59 (m, 2 H), 3.39 (s, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 3.01 - 3.17 (m, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 2.49 - 2.65 (m, 2 H), 2.42 (d, J=3.79 Hz, 2 H), 2.00 - 2.07 (m, 2 H), 1.63 - 1.91 (m, 5 H), 1.50 (td, J=8.80, 4.89 Hz, 1 H), 0.99 - 1.20 (m, 1 H). LCMS Rt = 2.198분, m/z = 557.3 $[M + H]^+$.

[1730] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.198분, ESI+ 실측치 [M+H] = 557.3.



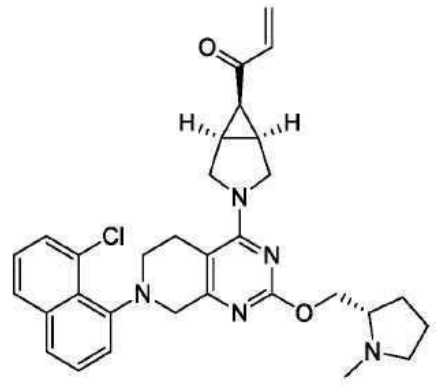
[1731]

[1732] **단계 4: 1-((1*R*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온**

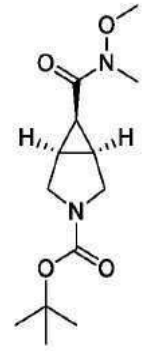
[1733] **실시예 41(방법 3-E), 단계 4**와 유사한 방식으로 그리냐르 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 1-((1*R*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온(5 mg, 19.08%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J=8.13 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=6.69 Hz, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 2 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H), 6.51 - 6.61 (m, 1 H), 6.22 - 6.32 (m, 1 H), 5.66 - 5.73 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.20 - 4.30 (m, 1 H), 4.17 (dd, J=10.94, 5.94 Hz, 1 H), 3.91 - 4.12 (m, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.03 - 3.28 (m, 4 H), 2.91 (ddd, J=13.41, 10.98, 4.88 Hz, 1 H), 2.67 - 2.83 (m, 2 H), 2.56 (br d, J=14.63 Hz, 1 H), 2.46 (d, J=1.75 Hz, 3 H), 2.32 - 2.38 (m, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2 H), 1.68 - 1.87

(m, 3 H), 1.49 (td, J=8.91, 4.82 Hz, 1 H), 1.00 - 1.18 (m, 1 H). LCMS Rt = 2.207분, m/z = 557.26 [M + H]+.

[1734] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.207분, ESI+ 실측치 [M+H] = 557.26.

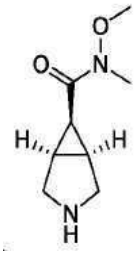
[1735] 

[1736] **실시예 45(방법 3-E4): 1-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)프로프-2-엔-1-온**

[1737] 

[1738] **단계 1: (*1R*,*5S*,*6S*)-삼차-뷰틸 6-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-3-카복실레이트**

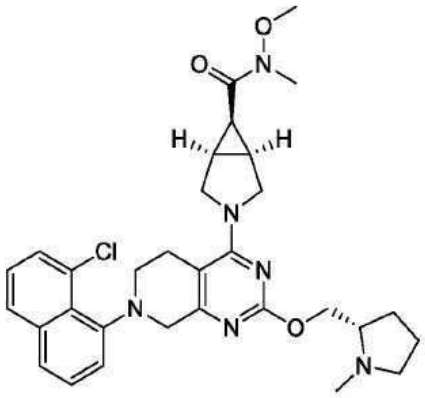
[1739] 1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산을 (1*S*,5*R*)-3-삼차-뷰톡시카보닐-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-6-카복실산으로 대체하여 **실시예 41(방법 3-E), 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 형성 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (1*R*,5*S*,6*S*)-삼차-뷰틸 6-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-3-카복실레이트(4.7 g, 98.78%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 3.64 (br s, 3H), 3.33 (br s, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.35 (s, 9H). LCMS Rt = 0.481분, m/z = 270.16 [M + H]+.

[1740] 

[1741] **단계 2: (1*R*,5*S*,6*S*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-6-카복사마이드**

[1742] **실시예 41(방법 3-E), 단계 2**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (1*R*,5*S*,6*S*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-6-카복사마이드(400 mg, 미정제, 염산염)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.107분, m/z = 170.11 [M +

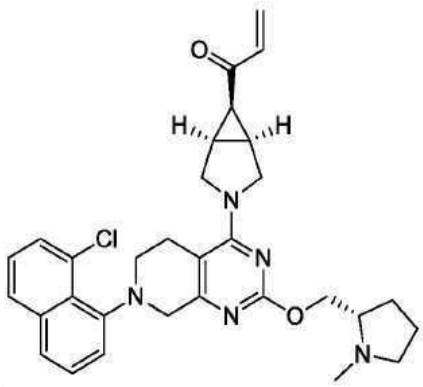
H]+.



[1743]

[1744] **단계 3: (1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-6-카복사마이드**

[1745] **실시예 41(방법 3-E), 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%-70%, 10분)로 정제하여 (1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인-6-카복사마이드(300 mg,75.00%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.900분, m/z = 576.26 [M + H]+.

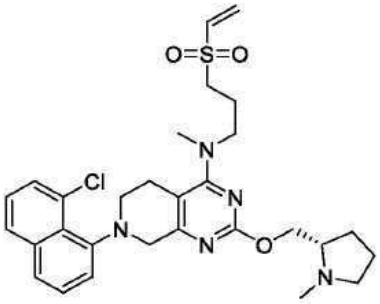


[1746]

[1747] **단계 4: 1-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)프로프-2-엔-1-온**

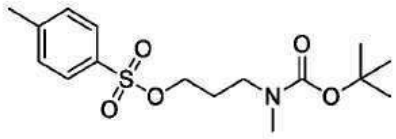
[1748] **실시예 41(방법 3-E), 단계 4**와 유사한 방식으로 그리냐르 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 1-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)프로프-2-엔-1-온(2.52 mg, 99.55%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 2H), 5.94 (dd, J = 4.3, 7.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 4.0, 11.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 4.0, 11.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.23 (ddd, J = 5.6, 9.9, 15.3 Hz, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.84 (br s, 4H). LCMS Rt = 2.066분, m/z = 543.24 [M + H]+.

[1749] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.066분, ESI+ 실측치 [M+H] = 543.24.



[1750]

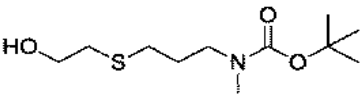
[1751] **실시예 46(방법 4-V): (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(3-(바이닐설폰일)프로필)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1752]

[1753] **단계 1: 3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트**

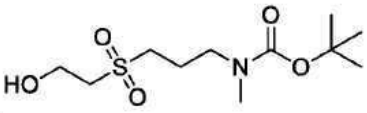
[1754] 다이클로로메테인(20 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-(3-하이드록시프로필)-*N*-메틸-카바메이트(2 g, 10.57 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(2.14 g, 21.14 mmol), *N*,*N*-다이메틸피리딘-4-아민(64.55 mg, 528.40 μmol) 및 다이클로로메테인(10 mL) 중 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(2.01 g, 10.57 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 M의 염산(300 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공하에 농축 건조시켜 3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(3.1 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.652분, m/z = 343.2 [M + H]+.



[1755]

[1756] **단계 2: 삼차-뷰틸 (3-((2-하이드록시에틸)싸이오)프로필)(메틸)카바메이트**

[1757] 톨루엔(26 mL) 중 3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(2.63 g, 7.65 mmol)의 용액에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(1.75 g, 11.47 mmol) 및 2-설판일에탄올(896.00 mg, 11.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3-((2-하이드록시에틸)싸이오)프로필)(메틸)카바메이트(1.5 g, 78.68%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.581분, m/z = 249.1 [M + H]+.

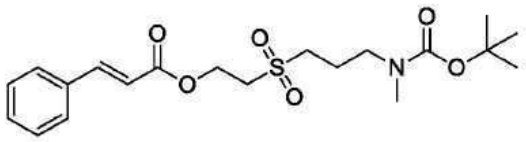


[1758]

[1759] **단계 3: 삼차-뷰틸 (3-((2-하이드록시에틸)설폰일)프로필)(메틸)카바메이트**

[1760] 메탄올(30 mL) 및 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 삼차-뷰틸 (3-((2-하이드록시에틸)싸이오)프로필)(메틸)카바메이트(1.5 g, 6.02 mmol)의 용액에 물(30 mL) 중 포타슘 퍼옥소모노설페이트(14.79 g, 24.06 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산 소듐 용액(200 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 진공 농축하여 메탄올 및 테트라하이드로퓨란을 제거한 후 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (3-((2-하이드록시에틸)설폰일)프로필)(메틸)카바메이트(1.6 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m,

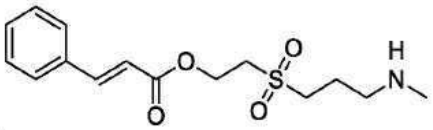
2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).



[1761]

[1762] **단계 4: 2-((3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트**

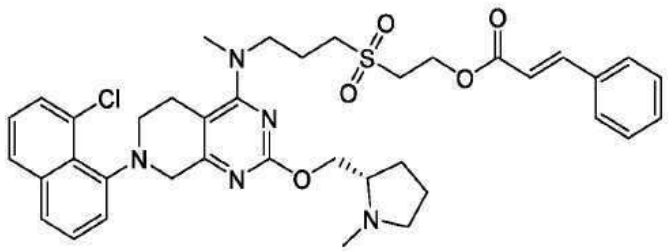
[1763] 다이클로로메테인(20 mL) 중 삼차-뷰틸 (3-((2-하이드록시에틸)설폰일)프로필)(메틸)카바메이트(1.6 g, 5.69 mmol), (*E*)-3-페닐프로프-2-엔산(842.51 mg, 5.69 mmol) 및 *N*,*N*-다이메틸피리딘-4-아민(69.47 mg, 568.65 μmol)의 용액에 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*-에틸카보다이이미드(1.31 g, 6.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-((3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트(2.2 g, 94.01%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.800분, m/z = 411.2 [M + H]+.



[1764]

[1765] **단계 5: 2-((3-(메틸아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트**

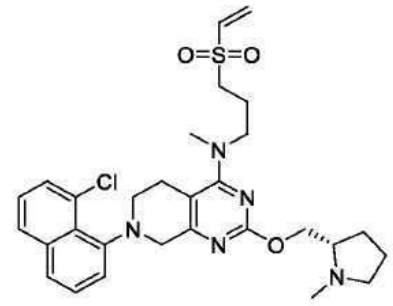
[1766] 아세트산 에틸(20 mL) 중 4.0 M의 염화 수소 중 2-((3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트(2.2 g, 5.35 mmol)의 용액을 10분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2-((3-(메틸아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트(1.66 g, 미정제, 하이드로클로라이드 염)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.731분, m/z = 311.1 [M + H]+.



[1767]

[1768] **단계 6: (*S*)-2-((3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트**

[1769] 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 2-((3-(메틸아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 (*S*)-2-((3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트(240 mg, 71.1%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.679분, m/z = 717.3 [M + H]+.

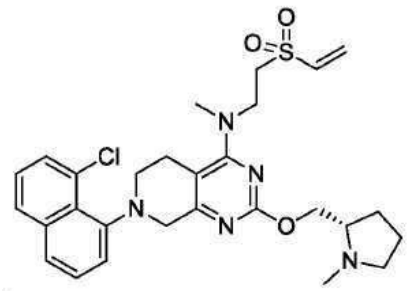


[1770]

[1771] **단계 7: (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(3-(바이닐설폰일)프로필)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

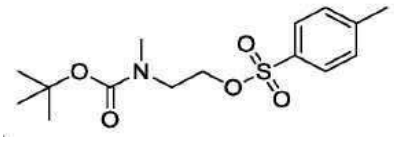
[1772] 아세톤(1 mL) 및 물(1 mL) 중 (*S*)-2-((3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트(150 mg, 180.22 μmol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 용액에 탄산수소 소듐(22.71 mg, 270.33 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: ([물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 10%-35%, 8분)로 정제하여 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(3-(바이닐설폰일)프로필)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(31.2 mg, 24.35%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.82 (ddd, J=1.7, 10.0, 16.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J=16.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 2H), 4.31 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 5H), 3.56 (br dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J=3.3 Hz, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.94 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.81 (br d, J=14.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 4H). LCMS Rt = 2.066분, m/z = 569.2 [M + H]+.

[1773] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.066분, ESI+ 실측치 [M+H] = 569.2.



[1774]

[1775] **실시예 47(방법 4-V1): (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(2-(바이닐설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

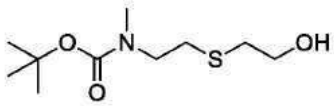


[1776]

[1777] **단계 1: 2-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸 4-메틸벤젠설포네이트**

[1778] 삼차-뷰틸 (3-하이드록시프로필)(메틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 (2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트로 대체하여 **실시예 46(방법 4-V), 단계 1**과 유사한 방식으로 아실화 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 2-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(6 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 7.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.28 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 3.39 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.37

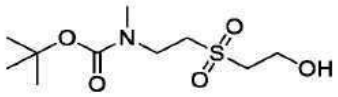
- 1.26 (m, 9H). LCMS Rt = 0.646분, m/z = 329.1 [M + H]+.



[1779]

[1780] **단계 2: 삼차-뷰틸 (2-((2-하이드록시에틸)싸이오)에틸)(메틸)카바메이트**

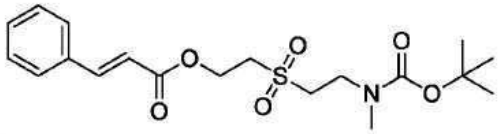
[1781] **실시예 46(방법 4-V), 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2-((2-하이드록시에틸)싸이오)에틸)(메틸)카바메이트(1.7 g, 39.66%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 3.68 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.33 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 2.81 (br s, 3H), 2.69 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 2.61 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). LCMS Rt = 0.598분, m/z = 235.1 [M + H]+.



[1782]

[1783] **단계 3: 삼차-뷰틸 (2-((2-하이드록시에틸)설폰일)에틸)(메틸)카바메이트**

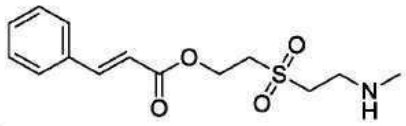
[1784] **실시예 46(방법 4-V), 단계 3**과 유사한 방식으로 에폭시화 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2-((2-하이드록시에틸)설폰일)에틸)(메틸)카바메이트(1.7 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.28 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 1.860분, m/z = 267.1 [M + H]+.



[1785]

[1786] **단계 4: 2-((2-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트**

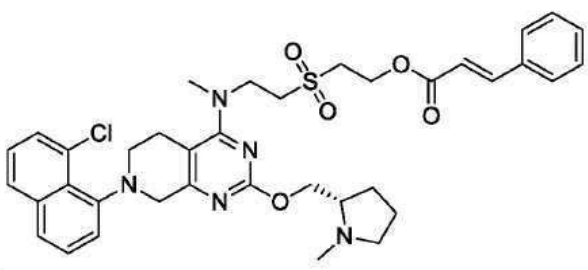
[1787] **실시예 46(방법 4-V), 단계 4**와 유사한 방식으로 에스터 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-((2-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트(2.1 g, 83.08%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.657분, m/z = 397.2 [M + H]+.



[1788]

[1789] **단계 5: 2-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트**

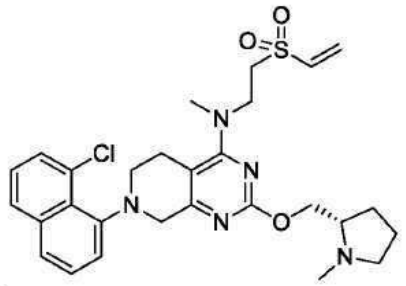
[1790] **실시예 46(방법 4-V), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 2-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트(1.6 g, 미정제, 하이드로클로라이드 염)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.423분, m/z = 297.1 [M + H]+.



[1791]

[1792] **단계 6: (*S*)-2-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트**

[1793] **실시예 46(방법 4-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 (*S*)-2-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트(700 mg, 47.65%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.927분, m/z = 703.3 [M + H]+.

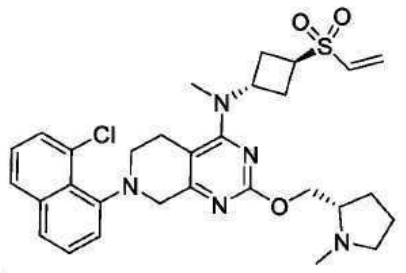


[1794]

[1795] **단계 7: (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(2-(바이닐설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

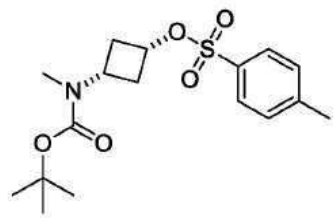
[1796] **실시예 46(방법 4-V), 단계 7**과 유사한 방식으로 제거 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 10%-45%, 8분)로 정제하여 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-(2-(바이닐설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(112 mg, 39.37%, 포메이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.36 (s, 1H), 7.87 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 3.9, 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.34 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.20 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.45 (td, J = 5.8, 11.5 Hz, 1H), 4.31 (br dd, J = 2.7, 10.9 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 3H), 2.72 - 2.51 (m, 5H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H). LCMS Rt = 2.117분, m/z = 555.2 [M + H]+.

[1797] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.117분, ESI+ 실측치 [M+H] = 555.2.



[1798]

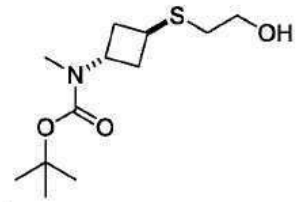
[1799] **실시예 48(방법 5-V): 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((1*r*,3*S*)-3-(바이닐설폰일)사이클로뷰틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1800]

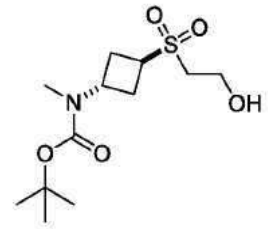
[1801] **단계 1: 시스-3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로뷰틸 4-메틸벤젠설포네이트**

[1802] 삼차-뷰틸 (3-하이드록시프로필)(메틸)카바메이트를 삼차-뷰틸 (시스-3-하이드록시사이클로뷰틸)(메틸)카바메이트로 대체하여 **실시예 46(방법 4-V), 단계 1**과 유사한 방식으로 아실화 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 시스-3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로뷰틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.7 g, 89%)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LCMS Rt = 0.820분, m/z = 355.2 [M + H]+.

[1803] 

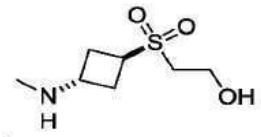
[1804] **단계 2: 트랜스-삼차-뷰틸 *N*-[3-(2-하이드록시에틸설판일)사이클로뷰틸]-*N*-메틸-카바메이트**

[1805] **실시예 46(방법 4-V), 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 트랜스-삼차-뷰틸 *N*-[3-(2-하이드록시에틸설판일)사이클로뷰틸]-*N*-메틸-카바메이트(1.1 g, 93%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 4.76 (br s, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 3H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LCMS Rt = 1.486분, m/z = 261.1 [M + H]+.

[1806] 

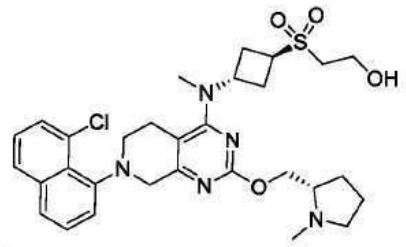
[1807] **단계 3: 트랜스-삼차-뷰틸 *N*-[3-(2-하이드록시에틸설폰일)사이클로뷰틸]-*N*-메틸-카바메이트**

[1808] **실시예 46(방법 4-V), 단계 3**과 유사한 방식으로 에폭시화 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 트랜스-삼차-뷰틸 *N*-[3-(2-하이드록시에틸설폰일)사이클로뷰틸]-*N*-메틸-카바메이트(400 mg, 59.40%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 4.52 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 3H), 2.32 (br s, 1H), 1.39 (s, 9H). LCMS Rt = 0.580분, m/z = 293.1 [M + H]+.

[1809] 

[1810] **단계 4: 트랜스-2-[3-(메틸아미노)사이클로뷰틸]설폰일에탄올**

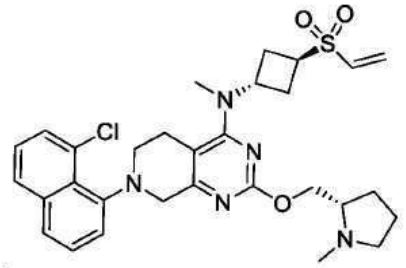
[1811] **실시예 46(방법 4-V), 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 트랜스-2-[3-(메틸아미노)사이클로뷰틸]설폰일에탄올(50 mg, 98%, 하이드로클로라이드 염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.180분, m/z = 193.1 [M + H]+.



[1812]

[1813] **단계 5: 2-((트랜스-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로뷰틸)설폰일)에탄올**

[1814] **실시예 46(방법 4-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상: (물(0.1% TFA)-ACN; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 2-((트랜스-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로뷰틸)설폰일)에탄올(250 mg, 43.33%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.615분, m/z = 599.2 [M + H]+.

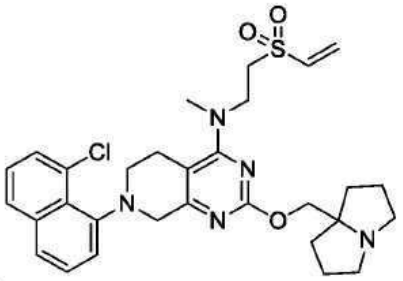


[1815]

[1816] **단계 6: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((1*r*,3*S*)-3-(바이닐설폰일)사이클로뷰틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

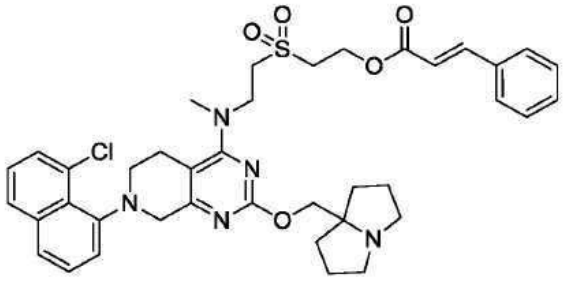
[1817] 다이클로로메테인(2 mL) 및 트라이에틸아민(70.84 mg, 700.1 μmol) 중 2-((트랜스-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로뷰틸)설폰일)에탄올(100 mg, 140.02 μmol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 용액에 염화 메테인설폰일(80.20 mg, 700.1 μmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화수(0.5 mL)로 0 ℃에서 퀜칭하고 DCM(3 x 4 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(0.2% FA)-ACN; B%: 22%-52%, 8분)로 정제하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-*N*-((1*r*,3*S*)-3-(바이닐설폰일)사이클로뷰틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(27.45 mg, 29.01%, 포메이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.88 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 6.78 (dd, J=10.0, 16.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.69 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 4.37 (td, J=5.8, 11.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.75 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.65 (tt, J=4.3, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H). LCMS Rt = 2.149분, m/z = 581.2 [M + H]+.

[1818] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.149분, ESI+ 실측치 [M+H] = 581.2



[1819]

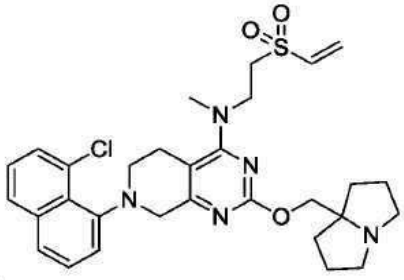
[1820] **실시예 49(방법 4-V2): 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(2-(바이닐설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1821]

[1822] **단계 1: 2-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트**

[1823] (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하고 2-((3-(메틸아미노)프로필)설폰일)에틸 신나메이트를 2-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트(**실시예 47 단계 5** 참조)로 대체하여 **실시예 46(방법 4-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm; 이동상: (물(TFA)-ACN; B%: 15%-55%, 8분)로 정제하여 2-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)설폰일)에틸 신나메이트(65 mg, 20.76%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.792분, m/z = 729.3 [M + H]+.



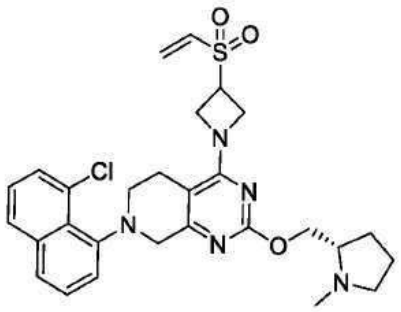
[1824]

[1825] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(2-(바이닐설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1826] **실시예 46(방법 4-V), 단계 7**과 유사한 방식으로 제거 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(2-(바이닐설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(5 mg, 17.20%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 6.37 (d, J=16.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.24 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 2H), 3.75 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 3H), 3.33 - 3.17 (m,

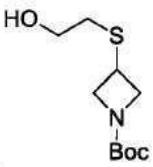
4H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 4H), 1.87 (br dd, J=6.5, 12.7 Hz, 2H). LCMS Rt = 2.135분, m/z = 581.2 [M + H]+.

[1827] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.135분, ESI+ 실측치 [M+H] = 581.2.



[1828]

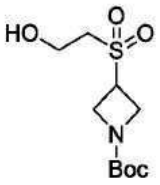
[1829] **실시예 50(방법 5-V1): (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(3-(바이닐설폰일)아제티딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**



[1830]

[1831] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)싸이오)아제티딘-1-카복실레이트**

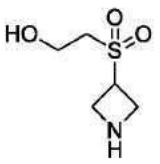
[1832] 3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트를 삼차-뷰틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 48(방법 5-V), 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)싸이오)아제티딘-1-카복실레이트(2.8 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.27-4.23 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).



[1833]

[1834] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)설폰일)아제티딘-1-카복실레이트**

[1835] **실시예 48(방법 5-V), 단계 3**과 유사한 방식으로 에폭시화 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)설폰일)아제티딘-1-카복실레이트(250 mg, 19.79%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.31-4.29 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

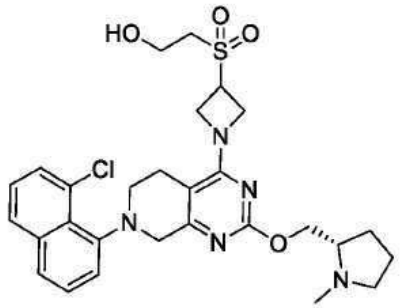


[1836]

[1837] **단계 3: 2-(아제티딘-3-일설폰일)에탄올**

[1838] **실시예 48(방법 5-V), 단계 4**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2-(아제티딘-3-일설폰일)에탄올(120 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 무색 오일로서 수득하였고 이를

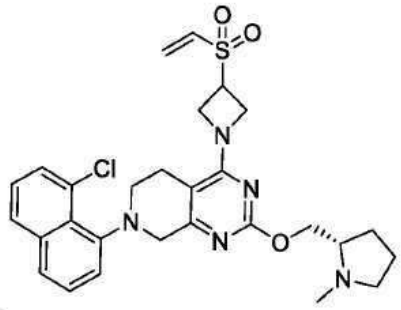
추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.450분, m/z = 165.1 [M + H]+.



[1839]

[1840] **단계 4: (*S*)-2-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)설폰일)에탄올**

[1841] **실시예 48(방법 5-V), 단계 5**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*S*)-2-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)설폰일)에탄올(120 mg, 미정제)을 담황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.680분, m/z = 571.2 [M + H]+.

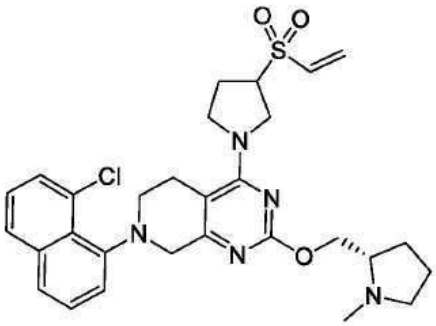


[1842]

[1843] **단계 5: (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(3-(바이닐설폰일)아제티딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

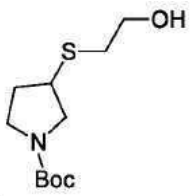
[1844] **실시예 48(방법 5-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 제거 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(3-(바이닐설폰일)아제티딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(11.7 mg, 11.52%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 - 7.83 (d, J = 8.4, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.47-6.43 (d, J = 16.4, 1H), 6.32-6.29 (d, J = 10, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H),2.55-2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.27 - 2.25 (m, 1H),1.71-1.67 (m, 4H). LCMS Rt = 3.115분, m/z = 553.2 [M + H]+.

[1845] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.115분, ESI+ 실측치 [M+H] = 553.2.



[1846]

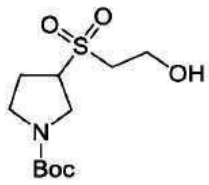
[1847] **실시예 51(방법 5-V2): 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(3-(바이닐설폰일)피롤리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**



[1848]

[1849] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)싸이오)피롤리딘-1-카복실레이트**

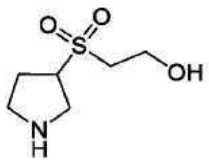
[1850] 3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트를 삼차-뷰틸 3-아이오도피롤리딘-1-카복실레이트로 대체하여 **실시예 48(방법 5-V), 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)싸이오)피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 60.06%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.720분, m/z = 247.1 [M + H]+.



[1851]

[1852] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)설폰일)피롤리딘-1-카복실레이트**

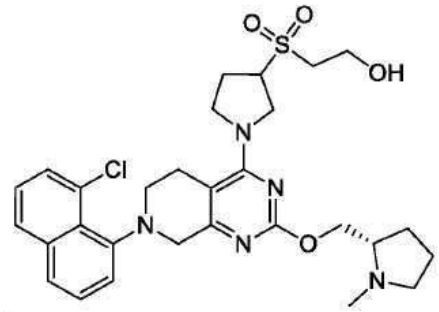
[1853] **실시예 48(방법 5-V), 단계 3**과 유사한 방식으로 에폭시화 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-((2-하이드록시에틸)설폰일)피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 49.19%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.620분, m/z = 279.1 [M + H]+.



[1854]

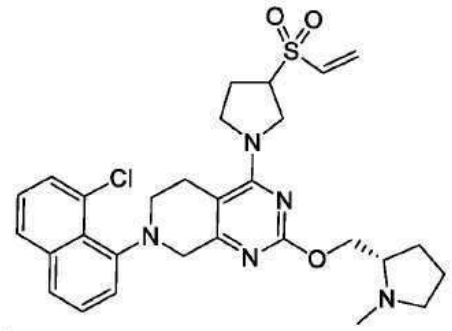
[1855] **단계 3: 2-(피롤리딘-3-일설폰일)에탄올**

[1856] **실시예 48(방법 5-V), 단계 4**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2-(피롤리딘-3-일설폰일)에탄올(400 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 산화 중수소) δ 4.52 (br t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 2H).

[1857] 

[1858] **단계 4: 2-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)설폰일)에탄올**

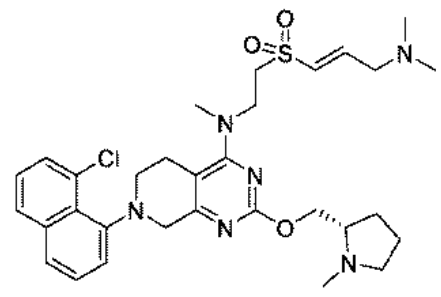
[1859] **실시예 48(방법 5-V), 단계 5**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 2-((1-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)설폰일)에탄올(180 mg, 미정제)을 황색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.310분, m/z = 585.2 $[M + H]^+$.

[1860] 

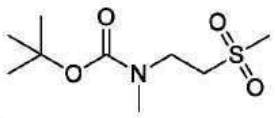
[1861] **단계 5: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(3-(바이닐설폰일)피롤리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

[1862] **실시예 48(방법 5-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 제거 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm; 이동상: (물(FA)-ACN; B%: 13%-43%, 8분)로 정제하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(3-(바이닐설폰일)피롤리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(60 mg, 30.61%, 포메이트 염)을 갈색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.23 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 6.2, 10.0, 16.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.9, 16.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.7, 10.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.68 (m, 6H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H). LCMS Rt = 2.082분, m/z = 567.2 [M + H]+.

[1863] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.082분, ESI+ 실측치 [M+H] = 567.2.

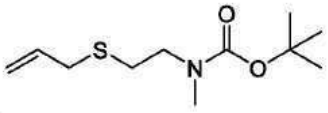
[1864] 

[1865] **실시예 52(방법 6-V): (*S,E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2-((3-(다이메틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1866] 

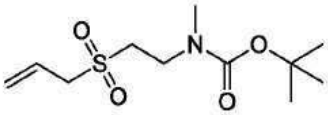
[1867] **단계 1: 삼차-뷰틸 *N*-메틸-*N*-(2-메틸설폰일에틸)카바메이트**

[1868] 다이클로로메테인(100 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸-카바메이트(20 g, 114.14 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(23.10 g, 228.28 mmol) 및 메틸설폰일 메테인설포네이트(39.77 g, 228.28 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐 용액(100 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 *N*-메틸-*N*-(2-메틸설폰일에틸)카바메이트(22.2 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1869] 

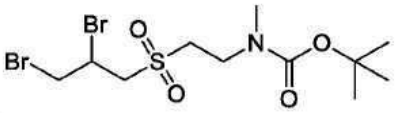
[1870] **단계 2: 삼차-뷰틸 (2-(알릴싸이오)에틸)(메틸)카바메이트**

[1871] 톨루엔(100 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-메틸-*N*-(2-메틸설폰일에틸)카바메이트(22.2 g, 93.42 mmol)의 용액에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(42.67 g, 280.26 mmol) 및 프로프-2-엔-1-싸이올(7.62 g, 102.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2-(알릴싸이오)에틸)(메틸)카바메이트(16 g, 74.03%)를 흑색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.715분, m/z = 231.1 [M + H]+.

[1872] 

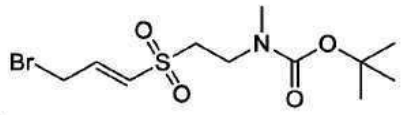
[1873] **단계 3: 삼차-뷰틸 *N*-(2-알릴설폰일에틸)-*N*-메틸-카바메이트**

[1874] 물(10 mL) 및 아세토나이트릴(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (2-(알릴싸이오)에틸)(메틸)카바메이트(11 g, 47.55 mmol)의 용액에 Oxone®(64.71 g, 105.25 mmol)을 -10 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 *N*-(2-알릴설폰일에틸)-*N*-메틸-카바메이트(10 g, 미정제)를 흑색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.671분, m/z = 263.1 [M + H]+.

[1875] 

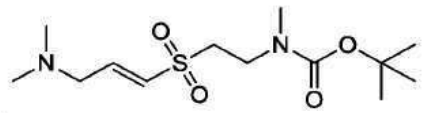
[1876] **단계 4: 삼차-뷰틸 *N*-[2-(2,3-다이브로모프로필설폰일)에틸]-*N*-메틸-카바메이트**

[1877] 트라이클로로메테인(20 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-(2-알릴설폰일에틸)-*N*-메틸-카바메이트(2 g, 7.59 mmol)의 용액에 브로민(1.82 g, 11.39 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 *N*-[2-(2,3-다이브로모프로필설폰일)에틸]-*N*-메틸-카바메이트(3 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.729분, m/z = 321.0/323.0 [M + H]+.

[1878] 

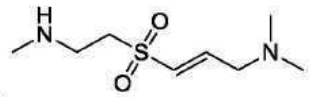
[1879] **단계 5: 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-브로모프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트**

[1880] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-[2-(2,3-다이브로모프로필설폰일)에틸]-*N*-메틸-카바메이트(3 g, 7.09 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(1.43 g, 14.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수(15 mL)로 세척하고 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-브로모프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트(1.8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.699분, m/z = 341.0/343.0 [M + H]+.

[1881] 

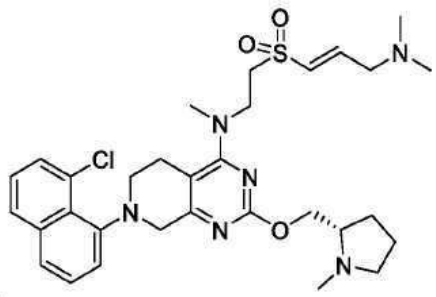
[1882] **단계 6: 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-(다이메틸아미노)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트**

[1883] 다이클로로메테인(50 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-브로모프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트(2.5 g, 7.30 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(1.89 g, 14.61 mmol)의 용액에 *N*-메틸메탄아민(1.65 g, 14.61 mmol, 40% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-(다이메틸아미노)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트(2 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.01 - 6.82 (m, 1H), 6.53 (br d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.46 (s, 9H). LCMS Rt = 0.483분, m/z = 306.2 [M + H]+.

[1884] 

[1885] **단계 7: (*E*)-*N*,*N*-다이메틸-3-[2-(메틸아미노)에틸설폰일]프로프-2-엔-1-아민**

[1886] 다이클로로메테인(3 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-(다이메틸아미노)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트(500 mg, 1.63 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1 mL, 13.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-*N*,*N*-다이메틸-3-[2-(메틸아미노)에틸설폰일]프로프-2-엔-1-아민(400 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.184분, m/z = 206.1 [M + H]+.

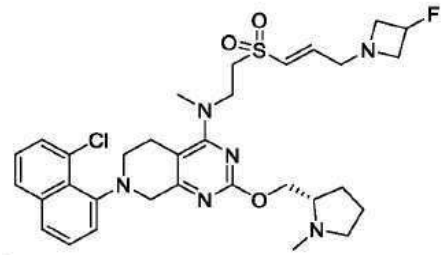
[1887] 

[1888] **단계 8: (*S*,*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2-((3-(다이메틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

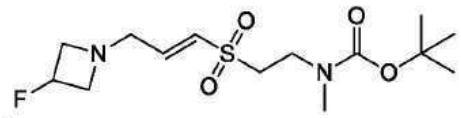
[1889] 삼차-뷰틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트를 (*E*)-*N*,*N*-다이메틸-3-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)프로프-2-엔-1-아민으로 대체하고 (*S*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트

라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 (*S*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트로 대체하여 **실시예 1(방법 1-A), 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 200 * 40 mm * 10 μm; 이동상: (물(FA)-아세토나이트릴; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 (*S,E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2-((3-(다이메틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)-*N*-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(54.59 mg, 10.56%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.26 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 5.5, 15.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.4, 15.3 Hz, 1H), 4.42 (br dd, J = 5.5, 11.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.20 (br d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.72 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 4H), 3.34 - 3.19 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 2.57 (br s, 5H), 2.22 (s, 5H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H). LCMS Rt = 1.926분, m/z = 612.3 [M + H]+.

[1890] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.926분, ESI+ 실측치 [M+H] = 612.3.

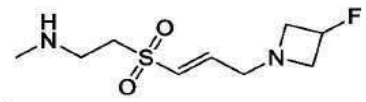
[1891] 

[1892] **실시예 53(방법 6-V1): 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-[2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1893] 

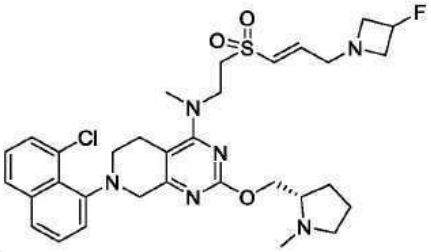
[1894] **단계 1: 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트**

[1895] *N*-메틸메탄아민을 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로 대체하여 **실시예 52(방법 6-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 *N*-[2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-카바메이트(200 mg, 미정제)를 무색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.788분, m/z = 336.2 [M + H]+.

[1896] 

[1897] **단계 2: 2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일-*N*-메틸-에탄아민**

[1898] **실시예 52(방법 6-V), 단계 7**과 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일-*N*-메틸-에탄아민(200 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 담황색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.529분, m/z = 236.1 [M + H]+.

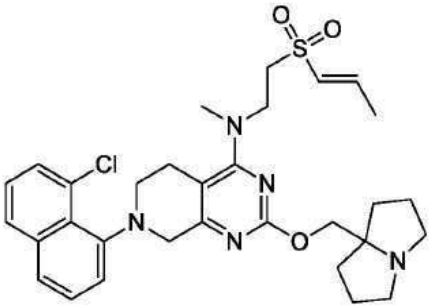


[1899]

[1900] **단계 3: 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-[2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

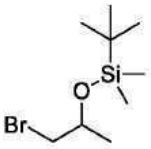
[1901] **실시예 52(방법 6-V), 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: [물(탄산수소 소듐)-아세토나이트릴]; B%: 55%-75%, 8분)로 정제하여 7-(8-클로로-1-나프틸)-*N*-[2-[(*E*)-3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-1-엔일]설폰일에틸]-*N*-메틸-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(7.26 mg, 13.31%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 - 7.80 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.58 - 7.45 (m, 2 H), 7.43 - 7.36 (m, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 6.79 - 6.66 (m, 1 H), 6.59 - 6.46 (m, 1 H), 5.25 - 4.95 (m, 1 H), 4.43 - 4.31 (m, 1 H), 4.26 - 4.11 (m, 2 H), 3.92 (ddt, J=14.15, 8.74, 5.44, 5.44 Hz, 1 H), 3.84 - 3.75 (m, 1 H), 3.74 - 3.67 (m, 1 H), 3.66 - 3.56 (m, 2 H), 3.55 - 3.43 (m, 2 H), 3.37 (dt, J=8.57, 5.35 Hz, 1 H), 3.31 (br dd, J=4.32, 1.81 Hz, 1 H), 3.24 - 3.16 (m, 3 H), 3.15 - 3.12 (m, 2 H), 3.11 - 3.01 (m, 2 H), 2.79 - 2.60 (m, 3 H), 2.48 - 2.41 (m, 3 H), 2.40 - 2.25 (m, 2 H), 2.06 - 1.99 (m, 1 H), 1.84 - 1.63 (m, 3 H). LCMS Rt = 3.527분, m/z = 642.3 [M + H]+.

[1902] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.527분, ESI+ 실측치 [M+H] = 642.3.



[1903]

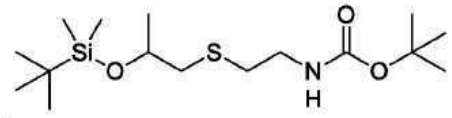
[1904] **실시예 54(방법 5-V3): (*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(2-(프로프-1-엔-1-일설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1905]

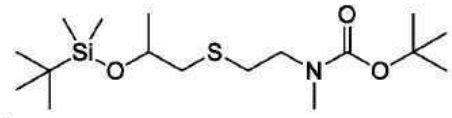
[1906] **단계 1: ((1-브로모프로판-2-일)옥시)(삼차-뷰틸)다이메틸실레인**

[1907] 다이클로로메테인(60 mL) 중 1-브로모프로판-2-올(7 g, 50.36 mmol)의 용액에 삼차-뷰틸클로로다이메틸실레인(9.11 g, 60.44 mmol) 및 이미다졸(4.11 g, 60.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 ((1-브로모프로판-2-일)옥시)(삼차-뷰틸)다이메틸실레인(12.75 g, 미정제)을 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1908] 

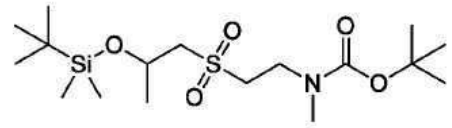
[1909] **단계 2: 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)싸이오)에틸)카바메이트**

[1910] 3-((삼차-뷰톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트를 ((1-브로모프로판-2-일)옥시)(삼차-뷰틸)다이메틸실레인으로 대체하여 **실시예 46(방법 4-V), 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)싸이오)에틸)카바메이트(12 g, 68.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 4.92 (br s, 1H), 3.91 (q, J=5.9 Hz, 1H), 3.29 (br s, 2H), 2.65 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, J=5.0 Hz, 6H).

[1911] 

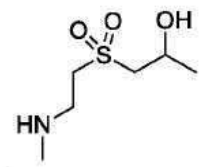
[1912] **단계 3: 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)싸이오)에틸)(메틸)카바메이트**

[1913] *N,N*-다이메틸폼알데하이드(20 mL) 중 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)싸이오)에틸)카바메이트(3 g, 8.58 mmol)의 용액에 아이오도메테인(3.65 g, 25.74 mmol) 및 수소화 소듐(1.03 g, 25.74 mmol, 60% 순도)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(20 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 5-80% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)싸이오)에틸)(메틸)카바메이트(2 g, 64.1%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 2.80 (s, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.57 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (br d, J=6.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.01 (br d, J=5.3 Hz, 6H).

[1914] 

[1915] **단계 4: 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)설폰일)에틸)(메틸)카바메이트**

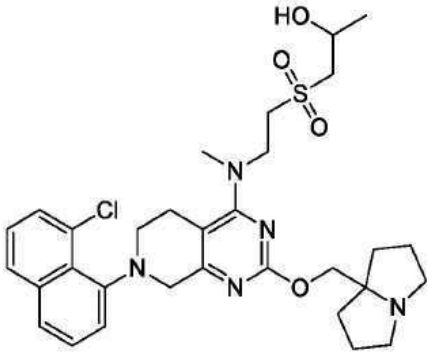
[1916] **실시예 48(방법 5-V), 단계 3**과 유사한 방식으로 에폭시화 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2-((2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로필)설폰일)에틸)(메틸)카바메이트(1.2 g, 55.15%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.56 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.04 -0.05 (m, 6H).

[1917] 

[1918] **단계 5: 1-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)프로판-2-올**

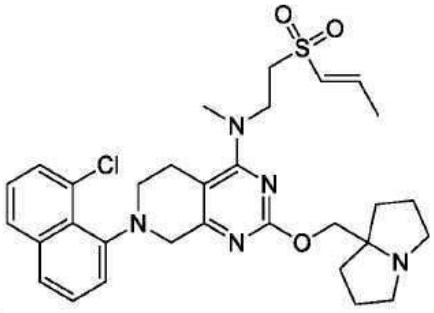
[1919] **실시예 48(방법 5-V), 단계 4**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 1-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)프로판-2-올(180 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.175분, m/z = 181.1 [M +

H]+.

[1920] 

[1921] **단계 6: 1-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)설폰일)프로판-2-올**

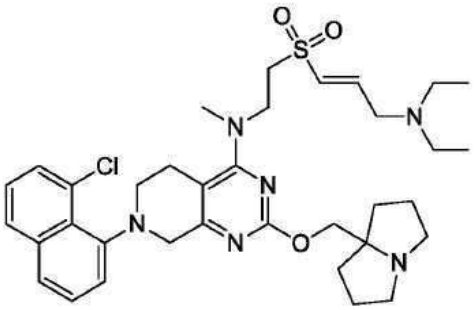
[1922] **실시예 48(방법 5-V), 단계 5**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm; 이동상: (물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 1-((2-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)설폰일)프로판-2-올(50 mg, 20.02%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.136분, m/z = 613.3 [M + H]+.

[1923] 

[1924] **단계 7: (*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(2-(프로프-1-엔-1-일설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

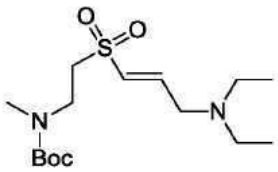
[1925] **실시예 48(방법 5-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 제거 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm; 이동상: (물(폼산)-아세토나이트릴; B%: 10%-40%, 8분)로 우선 정제하여 (*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(2-(프로프-1-엔-1-일설폰일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(8.93 mg, 18.72%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.35 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.48 (dd, J=1.6, 15.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.75 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.18 - 3.17 (m, 3H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.68 (br d, J=15.3 Hz, 2H), 2.42 (br s, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 3H), 1.93 (d, J=1.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H). LCMS Rt = 2.144분, m/z = 595.2 [M + H]+.

[1926] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.144분, ESI+ 실측치 [M+H] = 595.2.



[1927]

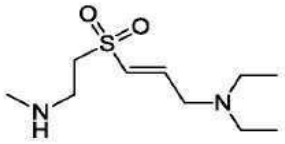
[1928] **실시예 55(방법 6-V2): (*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2-((3-(다이에틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1929]

[1930] **단계 1: (*E*)-삼차-뷰틸 (2-((3-(다이에틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)(메틸)카바메이트**

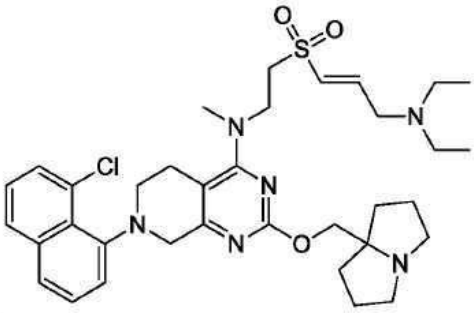
[1931] *N*-메틸메탄아민을 *N*-에틸에탄아민으로 대체하여 **실시예 52(방법 6-V), 단계 6**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-삼차-뷰틸 (2-((3-(다이에틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)(메틸)카바메이트(100 mg, 미정제)를 황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.833분, m/z = 334.2 [M + H]+.



[1932]

[1933] **단계 2: (*E*)-*N*,*N*-다이에틸-3-((2-(메틸아미노)에틸)설폰일)프로프-2-엔-1-아민**

[1934] **실시예 52(방법 6-V), 단계 7**과 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*E*)-*N*,*N*-다이에틸-3-[2-(메틸아미노)에틸설폰일]프로프-2-엔-1-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.581분, m/z = 234.1 [M + H]+.



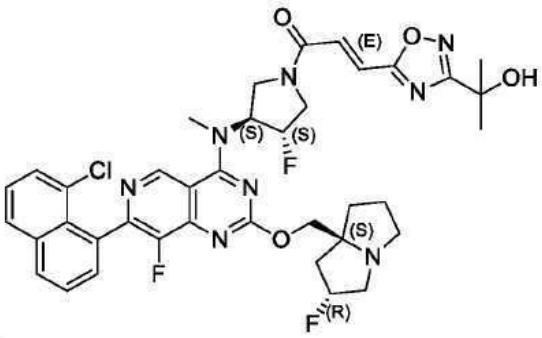
[1935]

[1936] **단계 3: (*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2-((3-(다이에틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1937] **실시예 52(방법 6-V), 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 이동상: (물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 (*E*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2-((3-(다이에틸아미노)프로프-1-엔-1-일)설폰일)에틸)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(8.64 mg, 13.8%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

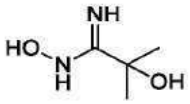
7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 4.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (ddd, J = 5.7, 8.7, 14.2 Hz, 1H), 3.71 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.51 - 2.43 (m, 4H), 1.87 - 1.72 (m, 6H), 1.59 (td, J = 7.2, 12.1 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.964분, m/z = 666.3 [M + H]+.

[1938] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.964분, ESI+ 실측치 [M+H] = 666.3.



[1939]

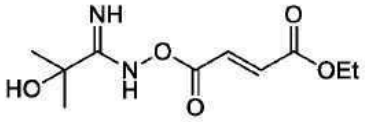
[1940] **실시예 56(방법 1): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[1941]

[1942] **단계 1: *N*,2-다이하이드록시-2-메틸프로판이미드아마이드**

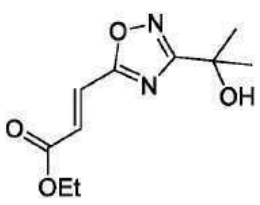
[1943] **방법 #1, 단계 1**과 유사한 방식으로 하이드록시이미드아마이드 형성 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 *N*,2-다이하이드록시-2-메틸프로판이미드아마이드(2.2 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.351분, m/z = 118.1 $[M + H]^+$.



[1944]

[1945] **단계 3: (*E*)-에틸 4-((2-하이드록시-2-메틸프로판이미드아미도)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

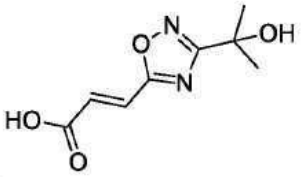
[1946] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 4-((2-하이드록시-2-메틸프로판이미드아미도)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(2.2 g, 49.89%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.552분, m/z = 244.1 $[M + H]^+$.



[1947]

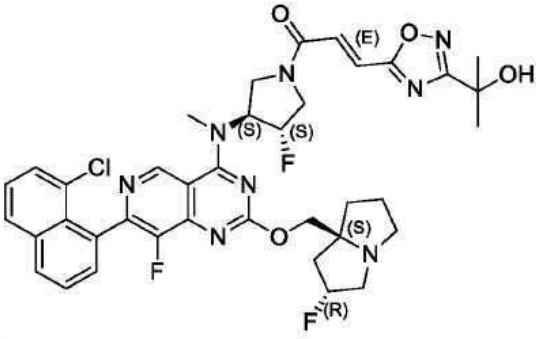
[1948] **단계 4: (*E*)-에틸 3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[1949] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(350 mg, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 6H), 1.34 - 1.23 (m, 3H). LCMS Rt = 0.590분, m/z = 226.1 $[M + H]^+$.

[1950] 

[1951] **단계 5: (*E*)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

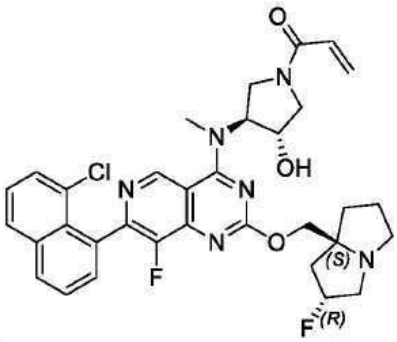
[1952] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(180 mg, 55.94%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.467분, m/z = 198.1 $[M + H]^+$.

[1953] 

[1954] **단계 6: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

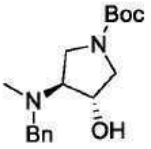
[1955] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(25.3 mg, 22.65%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.80 - 5.54 (m, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 3H), 3.23 - 3.05 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.418분, m/z = 762.3 [M + H]+.

[1956] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.418분, ESI+ 실측치 [M+H] = 762.3.



[1957]

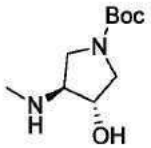
[1958] **실시예 57(방법 6): 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[1959]

[1960] **단계 1: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트**

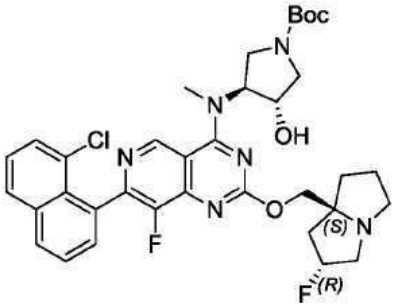
[1961] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(2.2 g, 76.43%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) 7.42 - 7.21 (m, 5H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 4H), 3.46 - 3.06 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).



[1962]

[1963] **단계 2: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-하이드록시-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1964] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 Bn기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-하이드록시-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.4 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

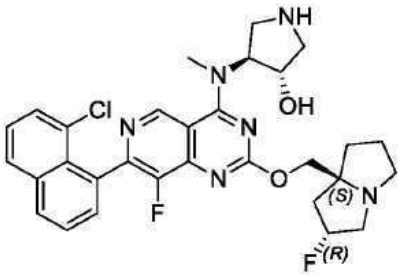


[1965]

[1966] **단계 3: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트**

[1967] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤

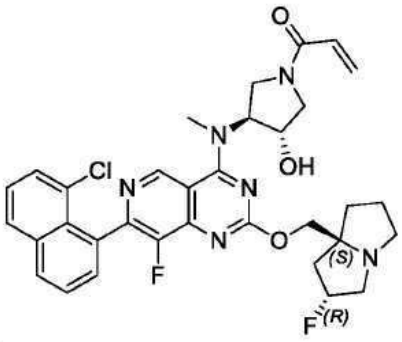
리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(170 mg, 26.80%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt =1.479분, m/z = 680.3 $[M + H]^+$.



[1968]

[1969] **단계 4: (3*S*,4*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-3-올**

[1970] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (3*S*,4*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-3-올(10 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.573분, m/z = 580.2 $[M + H]^+$.

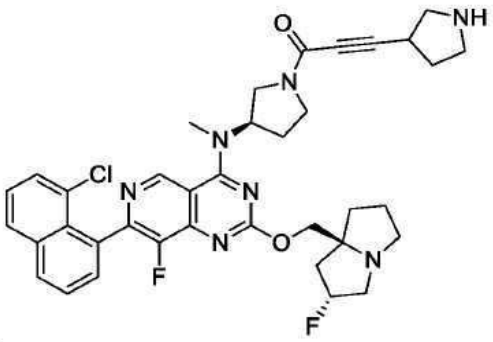


[1971]

[1972] **단계 5: 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

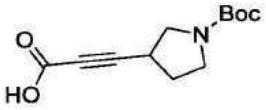
[1973] **방법 #6, 단계 13**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(15.02 mg, 19.66%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (dd, *J* = 2.5, 11.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 6.26 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.68 (m, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 4.01 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 2.07 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H). LCMS Rt = 2.783분, m/z = 634.2 $[M + H]^+$.

[1974] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.783분, ESI+ 실측치 [M+H] = 634.2.



[1975]

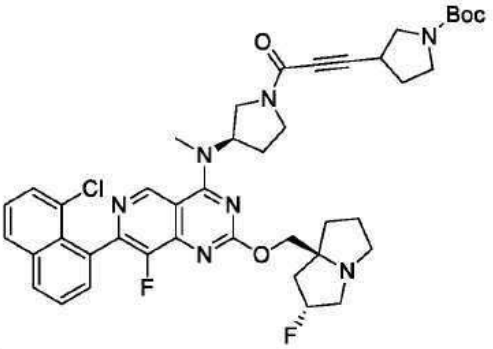
[1976] **실시예 58(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**



[1977]

[1978] **단계 1: 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-3-일)프로피올산**

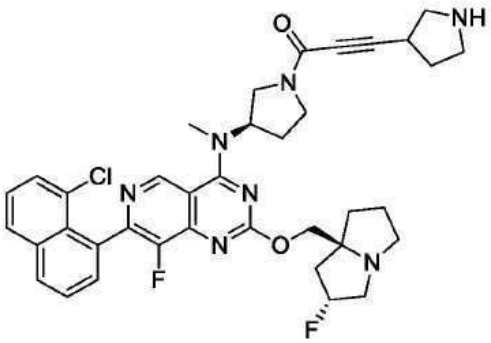
[1979] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-3-일)프로피올산(430 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[1980]

[1981] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1982] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(130 mg, 29.73%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.768분, m/z = 785.3 $[M + H]^+$.

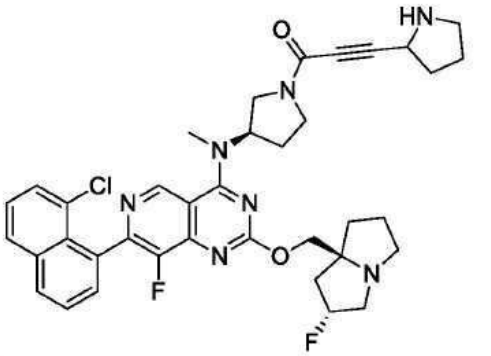


[1983]

[1984] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

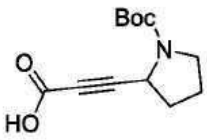
[1985] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(8.51 mg, 8.72%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.02 (m, 3H), 7.78 - 7.53 (m, 4H), 5.39 - 5.19 (m, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 4H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.10 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 4H). LCMS Rt = 1.945분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

[1986] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.945분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.



[1987]

[1988] **실시예 59(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

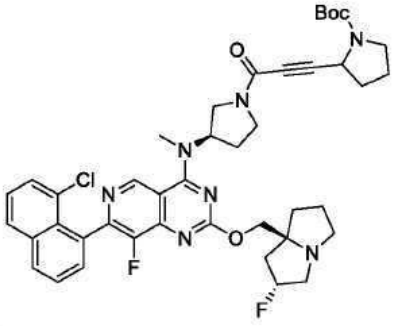


[1989]

[1990] **단계 1: 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-2-일)프로피올산**

[1991] **방법 #7, 단계 1**에 따라 준비하였다. 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 삼차-뷰틸 2-에타인일피롤리딘-1-카복실레이트(100 mg, 512.14 umol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 102.43 uL)을 -78 ℃에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 -78 ℃에서 교반한 후 이산화 탄소를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(5 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭한 후 황산 수소 포타슘(5 mL)을 첨가하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 3-(1-(삼차

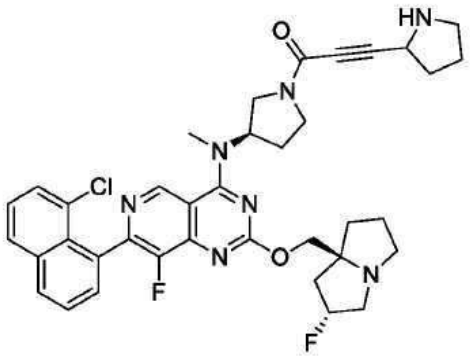
-뷰톡시카보닐)피롤리딘-2-일)프로피올산(110 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[1992]

[1993] **단계 2: 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[1994] **방법 #7, 단계 2**에 따라 준비하였다. **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.708분, m/z = 785.3 $[M + H]^+$.

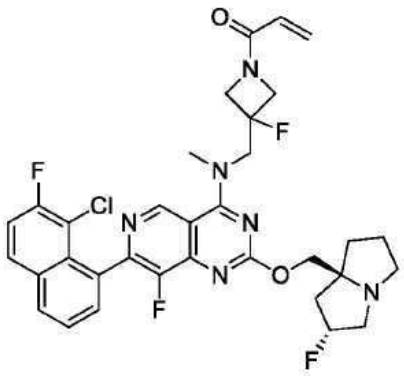


[1995]

[1996] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

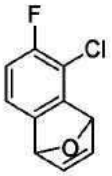
[1997] **방법 #7, 단계 3**에 따라 준비하였다. **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(14.08 mg, 14.77%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (dd, *J* = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.49 - 5.25 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 5H), 3.36 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H). LCMS Rt = 1.942분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

[1998] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 1.942분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.



[1999]

[2000] **실시예 60(방법 1) 1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[2001]

[2002] **단계 1: 5-클로로-6-플루오로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌**

[2003] 톨루엔(500 mL) 중 1-브로모-3-클로로-2,4-다이플루오로-벤젠(30 g, 131.91 mmol) 및 퓨란(17.96 g, 263.81 mmol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 63.32 mL)을 -40 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(600 mL)으로 0 ℃에서 점적하여 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 진공 농축하여 5-클로로-6-플루오로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌(28 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2004]

[2005] **단계 2: 8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-올**

[2006] 에탄올(100 mL) 중 5-클로로-6-플루오로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌(28.00 g, 142.42 mmol)의 용액에 염화 수소(142.42 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소소듐 용액(500 mL)으로 0 ℃에서 점적하여 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 500 mL)로 추출하였다. 유기층을 진공 농축하였고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-올(10 g, 35.71%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.565분, m/z = 196.0 $[M + H]^+$.

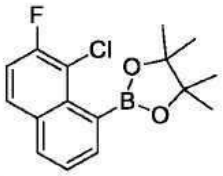


[2007]

[2008] **단계 3: 8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

[2009] 다이클로로메테인(100 mL) 중 8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-올(9 g, 45.78 mmol), *N*-에틸-*N*,*N*-다이아이소프로필아민(35.50 g, 274.66 mmol)의 혼합물을 10분 동안 20 ℃에서 교반하였다. 그 후, 트라이플루오로메틸설폰산

무수물(16.79 g, 59.51 mmol)을 혼합물에 -10 ℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 -10 ℃에서 질소 분위기하에 교반한 후 물(100 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 진공 농축하였고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트(14 g, 93.05%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.734분, m/z = 328.0 $[M + H]^+$.



[2010]

[2011] **단계 4: 2-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

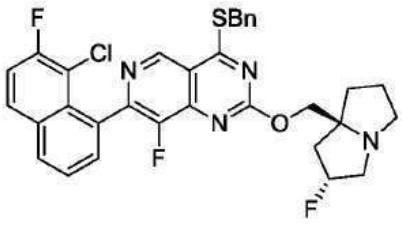
[2012] N,N-다이메틸-폼아마이드(400 mL) 중 8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트(20 g, 60.85 mmol), 비스(피나콜)다이보레인 (30.91 g, 121.70 mmol), (1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센)팔라듐(II)다이클로라이드(4.45 g, 6.09 mmol), 아세트산 포타슘(29.86 g, 304.26 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(400 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(3 x 400 mL)로 추출하였다. 유기층을 진공 농축하였고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(18 g, 96.49%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.847분, m/z = 306.1 $[M + H]^+$.



[2013]

[2014] **단계 5: (8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)보론산**

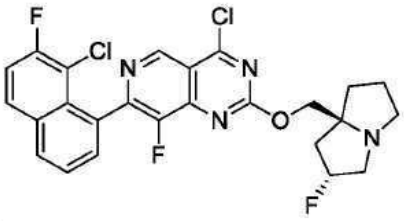
[2015] 아세토나이트릴(200 mL) 및 물(60 mL) 중 2-(8-로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(18 g, 58.71 mmol)의 용액에 아세트산 암모늄(18.10 g, 234.86 mmol) 및 과아이오딘산 소듐(50.23 g, 234.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 진공 농축하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: 컬럼: Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm, 10 um); 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 15%-45%, 25분)로 정제하여 (8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)보론산(4.9 g, 37.18%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.694분, m/z = 224.0 $[M + H]^+$.



[2016]

[2017] **단계 6: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

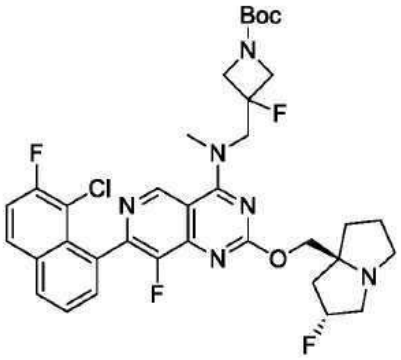
[2018] **방법 #1, 단계 6**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 2%-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(2.7 g, 62.39%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.655분, m/z = 606.2 $[M + H]^+$.



[2019]

[2020] **단계 7: 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

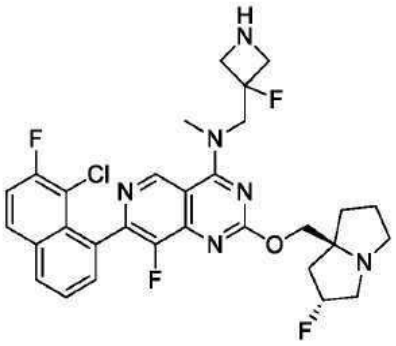
[2021] **방법 #1, 단계 7**과 유사한 방식으로 염소화 반응을 준비하였다. 황색 액체로서 조생성물 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(200 mg, 미정제)을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.716분, m/z = 518.1 $[M + H]^+$.



[2022]

[2023] **단계 8: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트**

[2024] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트(110 mg, 35.04%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.941분, m/z = 700.3 $[M + H]^+$.

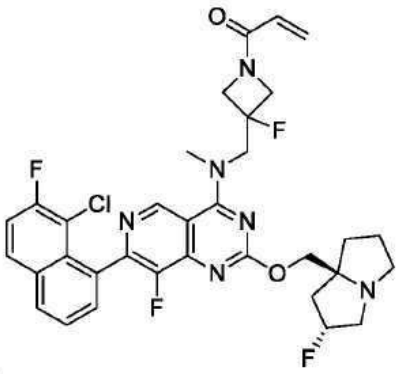


[2025]

[2026] **단계 9: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[2027] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-

1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(110 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.600분, m/z = 600.2 $[M + H]^+$.

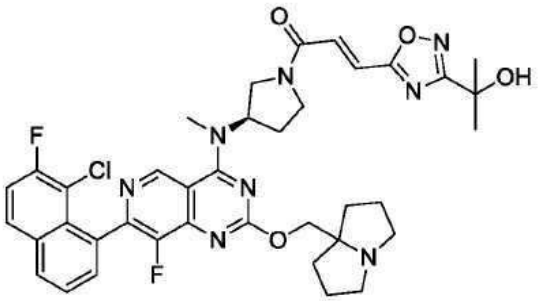


[2028]

[2029] **단계 10: 1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

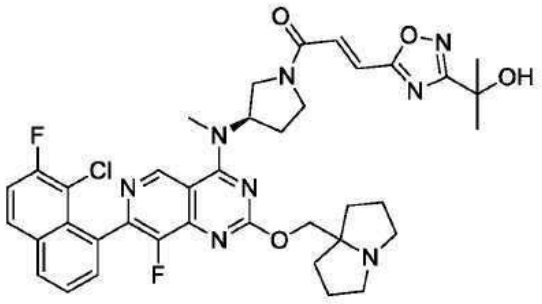
[2030] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-3-플루오로아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(29.89 mg, 31.08%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (dt, *J* = 3.8, 9.8 Hz, 2H). LCMS Rt = 2.999분, m/z = 654.2 $[M + H]^+$.

[2031] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.999분, ESI+ 실측치 [M+H] = 654.2.



[2032]

[2033] **실시예 61(방법 1): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

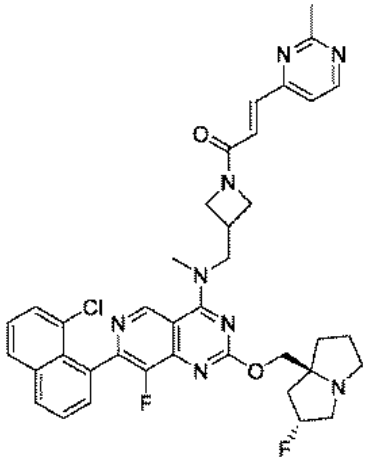


[2034]

[2035] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

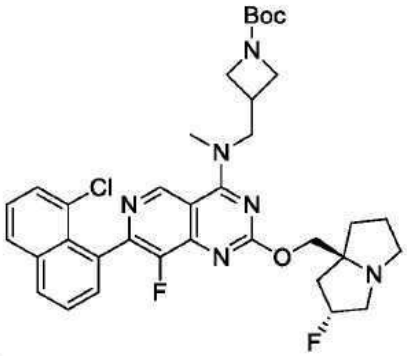
[2036] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(6.83 mg, 5.66%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.06 (br dd, J = 4.3, 12.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.09 (br dd, J = 5.6, 10.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.40 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 4H), 1.88 (td, J = 5.7, 11.5 Hz, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.61 (d, J = 8.8 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.589분, m/z = 744.3 $[M + H]^+$.

[2037] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.589분, ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3.



[2038]

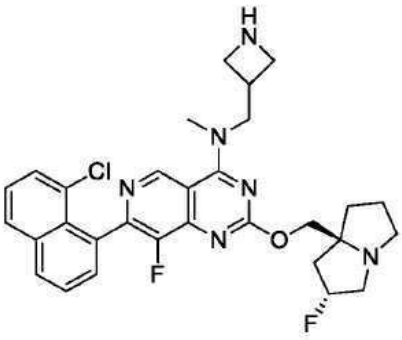
[2039] **실시예 62(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[2040]

[2041] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

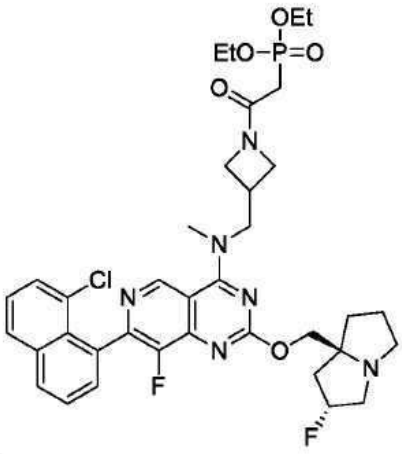
[2042] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10%-30% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(1 g, 60.18%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.796분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$.



[2043]

[2044] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[2045] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(151 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.497분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.

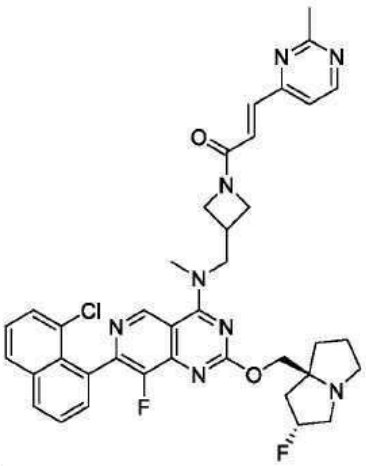


[2046]

[2047] **단계 3: 다이에틸 (2-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-**

1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트

[2048] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 다이에틸 (2-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트 (37 mg, 22.39%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.762분, m/z = 742.3 $[M + H]^+$.

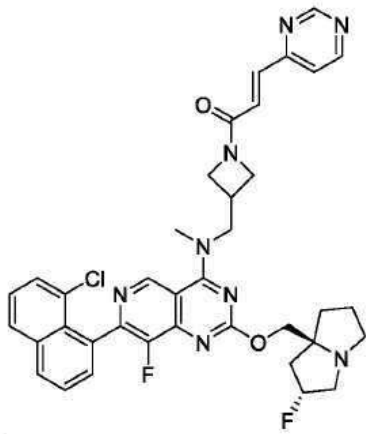


[2049]

[2050] **단계 4: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

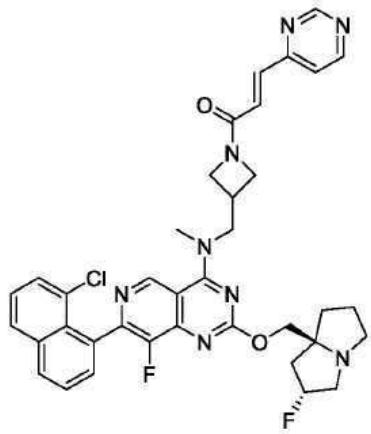
[2051] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(17.47 mg, 48.88%)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.31 - 5.11 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 3H). LCMS Rt = 0.963분, m/z = 710.3 $[M + H]^+$.

[2052] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 0.963분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.



[2053]

[2054] **실시예 63(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

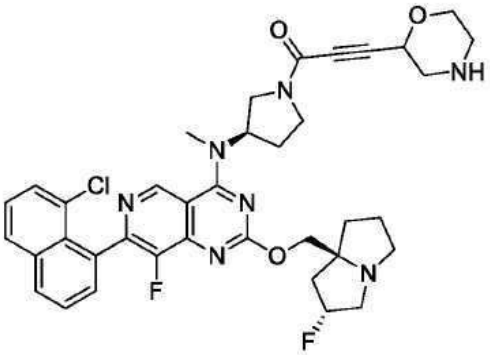


[2055]

[2056] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

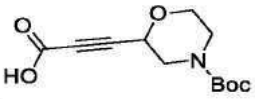
[2057] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(26.4 mg, 17.02%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 4H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 3H). LCMS Rt = 2.833분, m/z = 696.3 $[M + H]^+$.

[2058] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.833분, ESI+ 실측치 [M+H] = 696.3.



[2059]

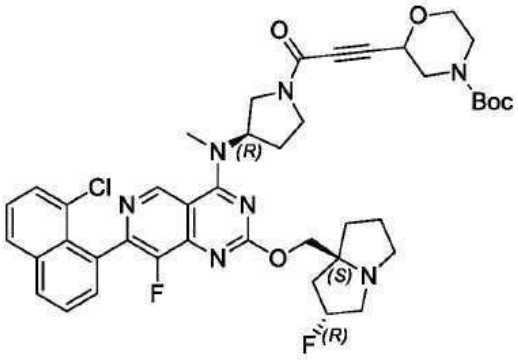
[2060] **실시예 64(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-2-일)프로프-2-아인-1-온**



[2061]

[2062] **단계 1: 3-(4-(삼차-뷰톡시카보닐)모폴린-2-일)프로피올산**

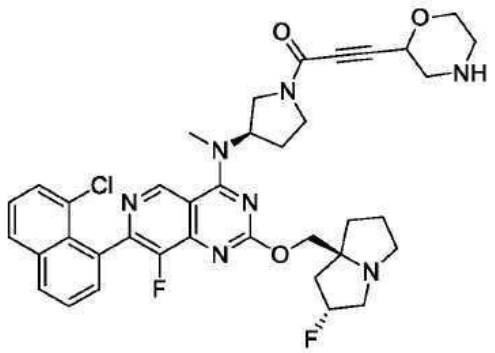
[2063] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 3-(4-(삼차-뷰톡시카보닐)모폴린-2-일)프로피올산(80 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2064]

[2065] **단계 2: 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)모폴린-4-카복실레이트**

[2066] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)모폴린-4-카복실레이트(30 mg, 14.53%, 트라이플루오로아세트산 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.717분, m/z = 801.3 $[M + H]^+$.

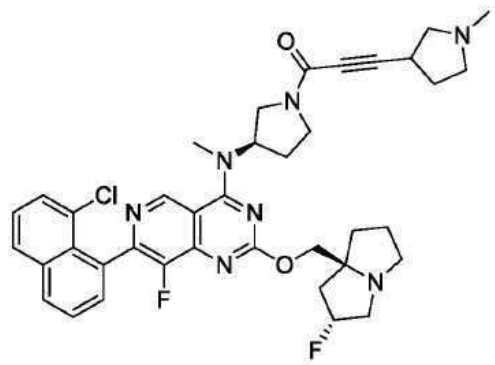


[2067]

[2068] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-2-일)프로프-2-아인-1-온**

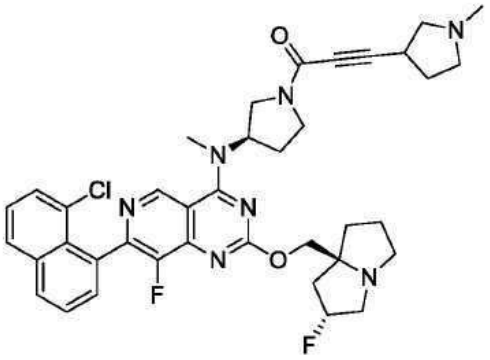
[2069] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-2-일)프로프-2-아인-1-온(3.47 mg, 11.70%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 5.53 - 5.14 (m, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.67 (m, 4H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H). LCMS Rt = 0.961분, m/z = 701.3 $[M + H]^+$.

[2070] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 0.961분, ESI+ 실측치 [M+H] = 701.3



[2071]

[2072] **실시예 65(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**



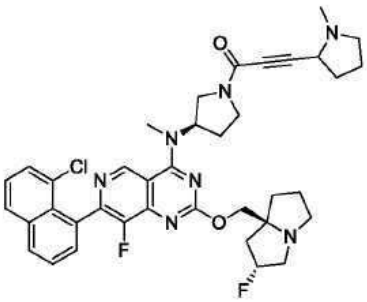
[2073]

[2074] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

[2075] 출발 물질을 실시예 58에서와 같이 제조하였다.

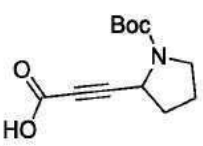
[2076] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(16.99 mg, 24.27%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.48 (br s, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 4H), 2.13 (br s, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 3H). LCMS Rt = 0.865분, m/z = 699.3 $[M + H]^+$.

[2077] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.014분, ESI+ 실측치 [M+H] = 699.3.



[2078]

[2079] **실시예 66(방법 7-마스터): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

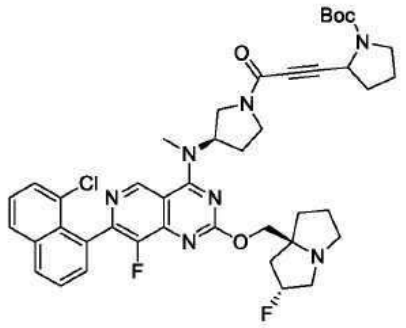


[2080]

[2081] **단계 1: 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-2-일)프로피올산**

[2082] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 삼차-뷰틸 2-에타인일피롤리딘-1-카복실레이트(100 mg, 512.14 umol)의 용액에

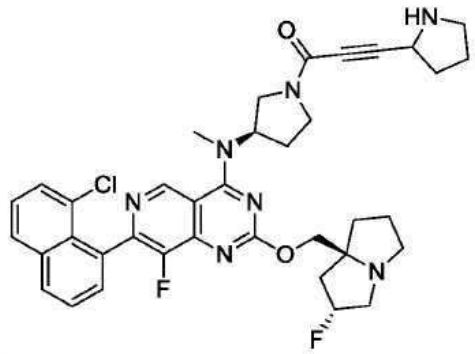
n-뷰틸리튬(2.5 M, 102.43 uL)을 -78 ℃에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 -78 ℃에서 교반한 후 이산화 탄소를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(5 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭한 후 황산 수소 포타슘(5 mL)을 첨가하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-2-일)프로피올산(110 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2083]

[2084] **단계 2: 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2085] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.708분, m/z = 785.3 $[M + H]^+$.

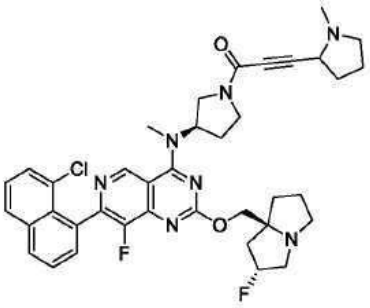


[2086]

[2087] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[2088] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(14.08 mg, 14.77%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (dd, *J* = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.49 - 5.25 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 5H), 3.36 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H). LCMS Rt = 1.942분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

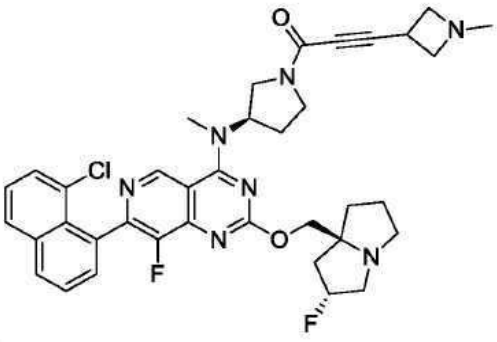
[2089] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 1.942분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.

[2090] 

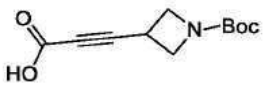
[2091] **단계 4: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[2092] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 10%-70%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(10.78 mg, 20.21%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (br s, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 5H). LCMS Rt = 3.054분, m/z = 699.3 [M + H]+.

[2093] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.054분, ESI+ 실측치 [M+H] = 699.3.

[2094] 

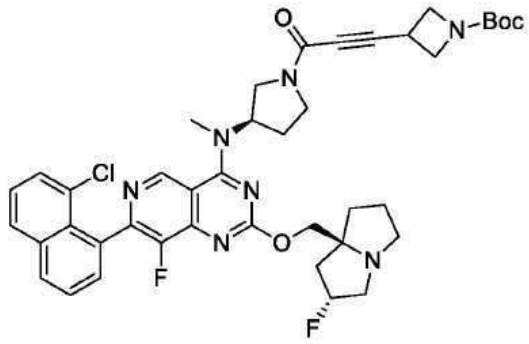
[2095] **실시예 67(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

[2096] 

[2097] **단계1: 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-일)프로피올산**

[2098] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화 암모늄(5 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭한 후 황산 수소 포타슘(10 mL)을 첨가하여 pH 3 미만으로 조정하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하여 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-3-일)프로피올산(280 mg, 45.06%)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.842

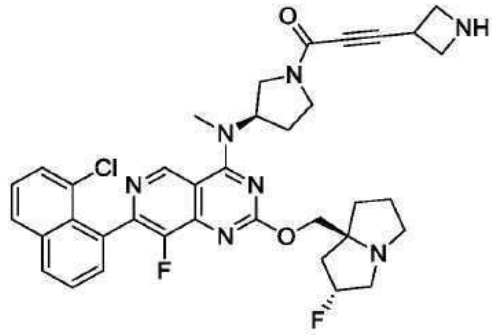
분, m/z = 225.1 [M + H]$^+$.



[2099]

[2100] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

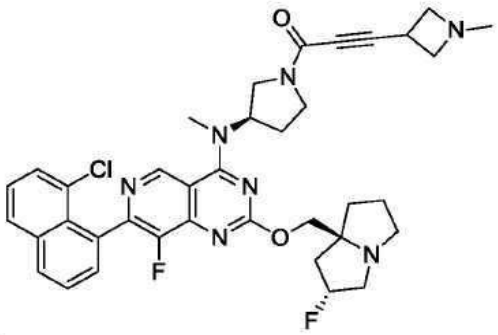
[2101] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(300 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.495분, m/z = 771.3 [M + H]$^+$.



[2102]

[2103] **단계 3: 3-(아제티딘-3-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-아인-1-온**

[2104] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 3-(아제티딘-3-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-아인-1-온(90 mg, 34.47%, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.589분, m/z = 671.3 [M + H]$^+$.

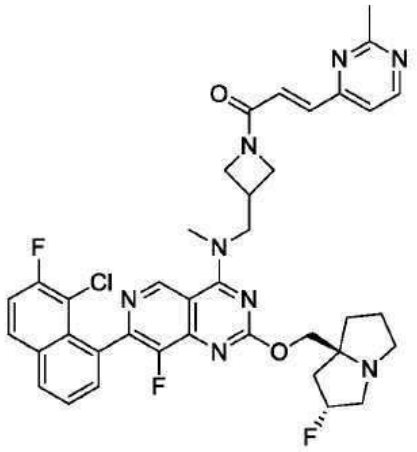


[2105]

[2106] **단계 4: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

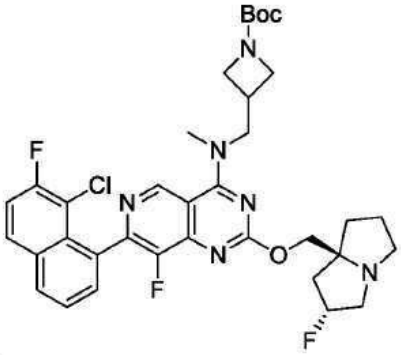
[2107] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 20%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(15.05 mg, 21.11%)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (br s, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 3H). LCMS Rt = 2.916분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

[2108] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.916분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.



[2109]

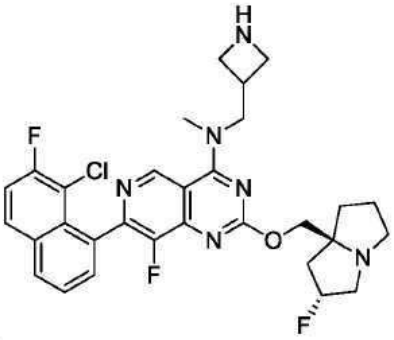
[2110] **실시예 68(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[2111]

[2112] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

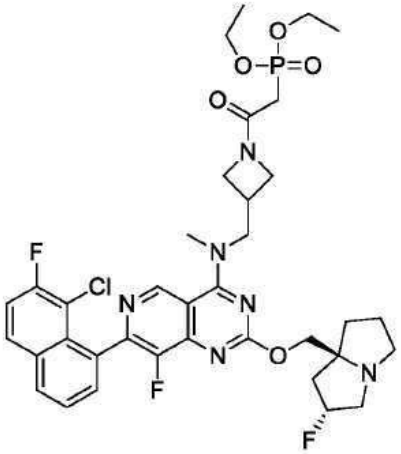
[2113] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(340 mg, 25.85%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.719분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



[2114]

[2115] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

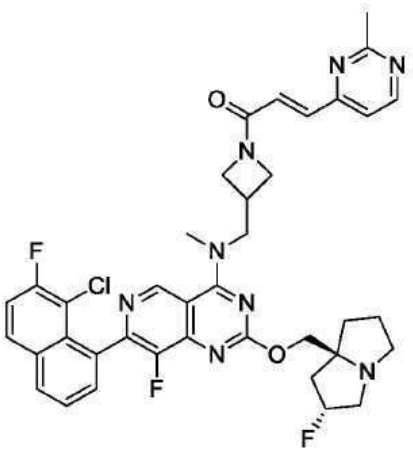
[2116] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(190 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.533분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



[2117]

[2118] **단계 3: 다이에틸 (2-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸) 포스포네이트**

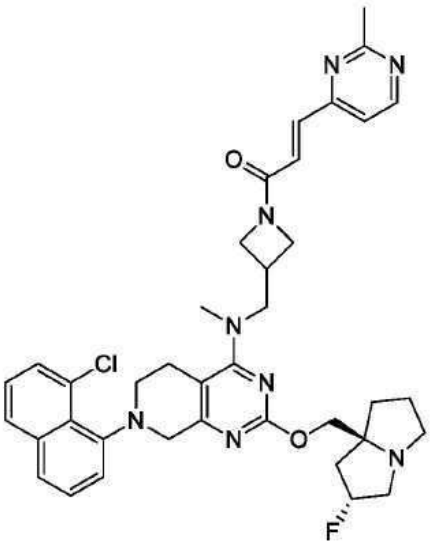
[2119] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 다이에틸 (2-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(190 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.548분, m/z =760.3 $[M + H]^+$.

[2120] 

[2121] **단계 4: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

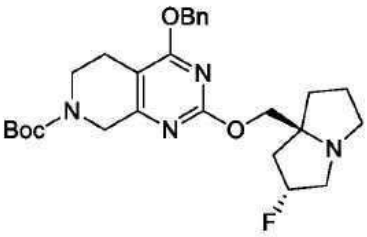
[2122] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(6.64 mg, 3.43%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 4H). LCMS Rt = 2.159분, m/z = 728.3 $[M + H]^+$.

[2123] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.159분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[2124]

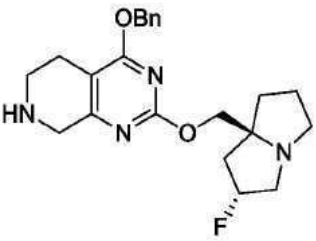
[2125] **실시예 69(방법 9-마스터): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[2126]

[2127] **단계 1: 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트**

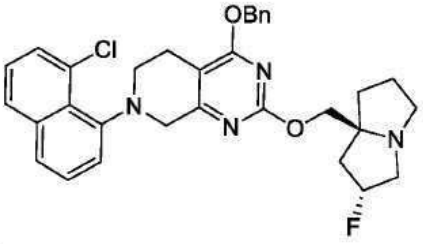
[2128] **방법 #4, 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(143 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.592분, m/z = 498.3 $[M + H]^+$.



[2129]

[2130] **단계 2: 4-(벤질옥시)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

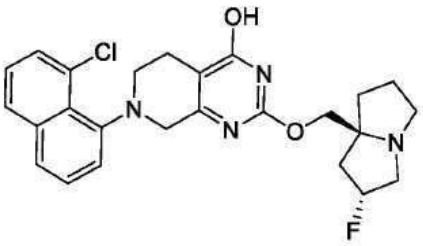
[2131] **방법 #4, 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 4-(벤질옥시)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(75 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.414분, m/z = 398.2 $[M + H]^+$.



[2132]

[2133] **단계 3: 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

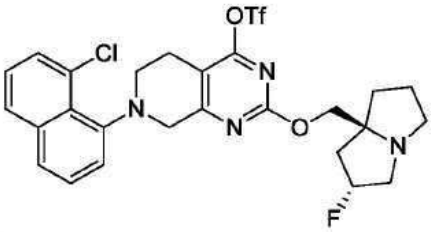
[2134] **방법 #4, 단계 6**과 유사한 방식으로 부흐발트 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(36 g, 73.31%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.669분, m/z = 558.2 $[M + H]^+$.



[2135]

[2136] **단계 4: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올**

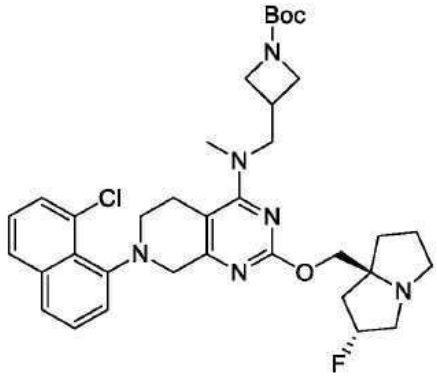
[2137] **방법 #4, 단계 7**과 유사한 방식으로 Bn의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(44 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.561분, m/z = 468.2 $[M + H]^+$.



[2138]

[2139] **단계 5: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

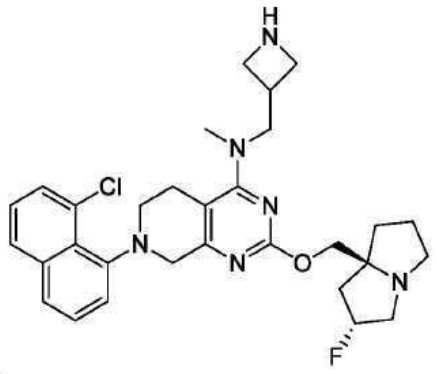
[2140] **방법 #4, 단계 8**과 유사한 방식으로 설폰일화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(7 g, 미정제)를 흑색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.748분, m/z = 600.1 $[M + H]^+$.



[2141]

[2142] **단계 6: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

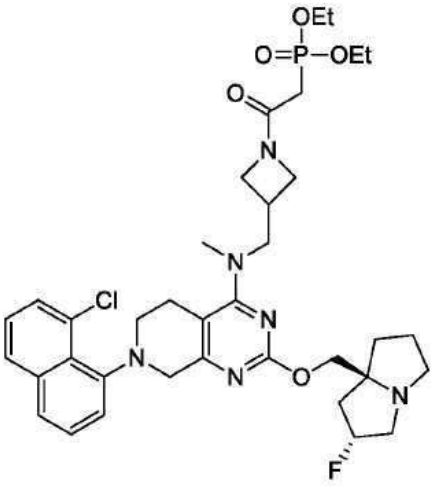
[2143] **방법 #4, 단계 9**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.5 g, 65.92%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.595분, m/z = 650.3 $[M + H]^+$.



[2144]

[2145] **단계 7: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

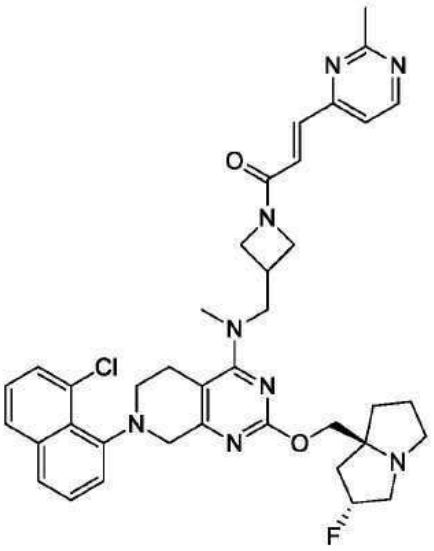
[2146] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(0.5 g, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.600분, m/z = 550.3 $[M + H]^+$.



[2147]

[2148] **단계 8: 다이에틸 (2-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

[2149] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 다이에틸 (2-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(300 mg, 45.60%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.476분, m/z = 728.3 $[M + H]^+$.



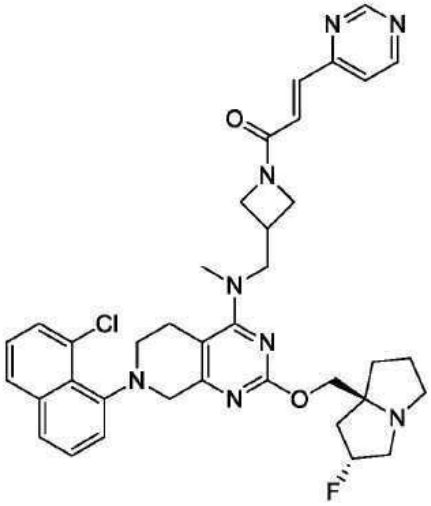
[2150]

[2151] **단계 9: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[2152] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(52.22 mg, 53.83%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.69 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 10.8,

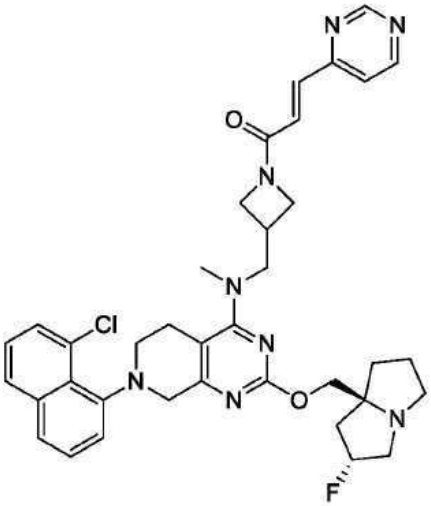
15.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.11 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.15 - 3.81 (m, 5H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.33 - 3.18 (m, 1H), 3.15 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 3.07 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (br s, 1H), 2.00 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H). LCMS Rt = 2.996분, m/z = 696.3 [M + H]+.

[2153] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.996분, ESI+ 실측치 [M+H] = 696.3.



[2154]

[2155] **실시예 70(방법 9): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[2156]

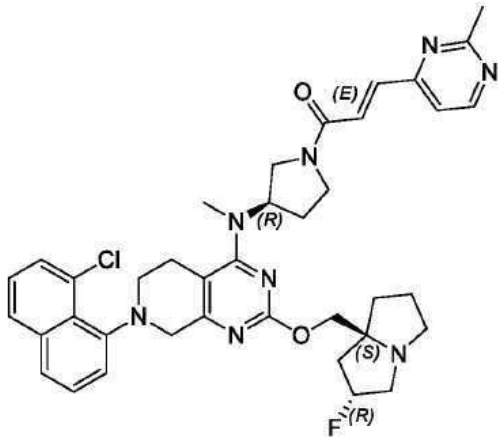
[2157] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[2158] **방법 #9, 단계 9**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다.

[2159] 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(32.03 mg, 34.06%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.12 (m, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J

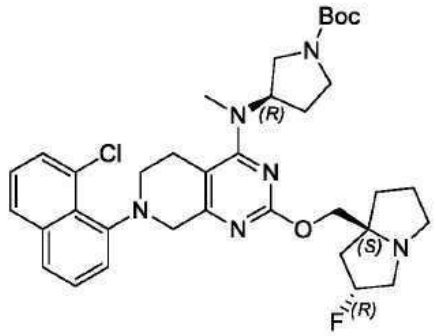
= 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 10.6, 15.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 2H), 4.14 - 3.81 (m, 5H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.15 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.13 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.67 (br d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 2.02 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 3H). LCMS Rt = 3.138분, m/z = 682.3 [M + H]+.

[2160] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.138분, ESI+ 실측치 [M+H] = 682.3.



[2161]

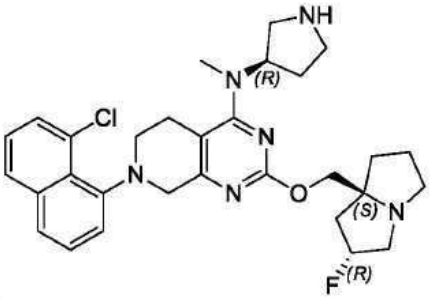
[2162] **실시예 71(방법 9): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[2163]

[2164] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

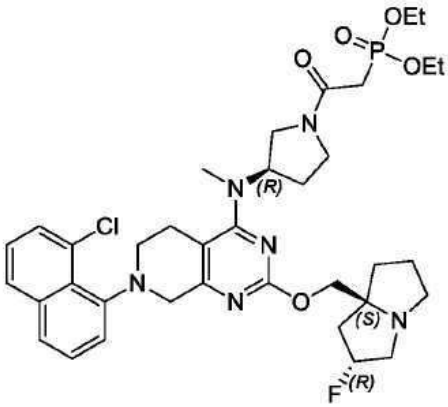
[2165] **방법 #4, 단계 9**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.81 g, 60.04%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.652분, m/z = 650.3 $[M + H]^+$.



[2166]

[2167] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

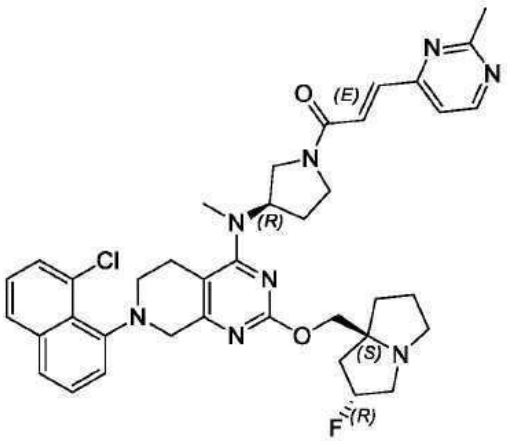
[2168] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(1.9 g, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.509분, m/z = 550.3 $[M + H]^+$.



[2169]

[2170] **단계 3: 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

[2171] **방법 #9, 단계 8**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(1.9 g, 96.28%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.628분, m/z = 728.3 $[M + H]^+$.

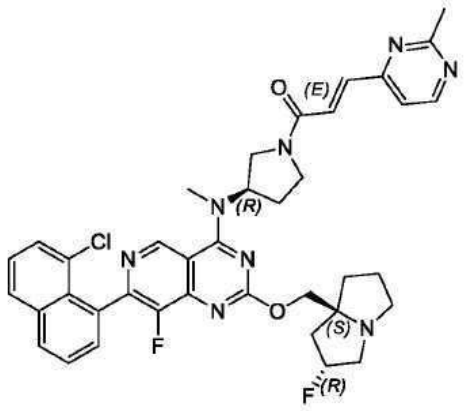


[2172]

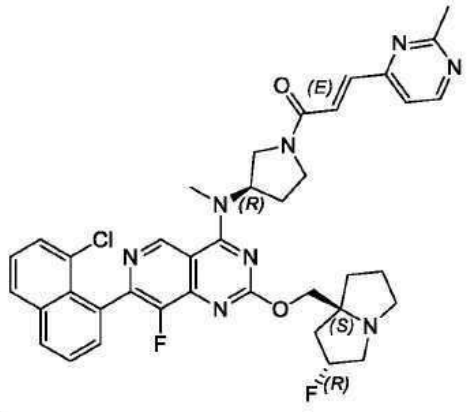
[2173] **단계 4: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[2174] **방법 #9, 단계 9**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(8.22 mg, 5.59%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.73 - 8.66 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.38 (m, 5H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 5.38 - 5.11 (m, 1H), 4.93 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.87 - 3.62 (m, 3H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.24 - 2.97 (m, 8H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 4H). LCMS Rt = 3.238분, m/z = 696.3 $[M + H]^+$.

[2175] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 3.238분, ESI+ 실측치 [M+H] = 696.3.

[2176] 

[2177] **실시예 72(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

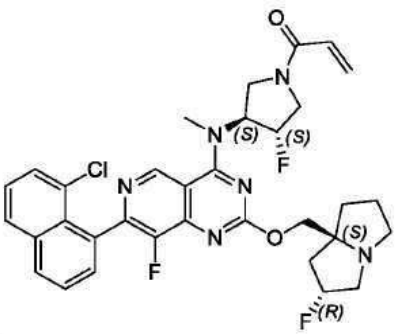
[2178] 

[2179] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

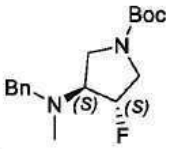
[2180] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8

분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(20.43 mg,42.47%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 - 9.14 (m, 1H), 8.79 - 8.63 (m, 1H), 8.25 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (br dd, *J* = 4.8, 9.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.09 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 3H), 3.24 - 3.00 (m, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 3H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.86 (br s, 4H). LCMS Rt = 2.922분, m/z = 710.3 $[M + H]^+$.

[2181] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.922분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.

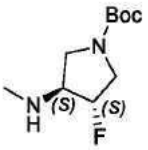
[2182] 

[2183] **실시예 73(방법 6): 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2184] 

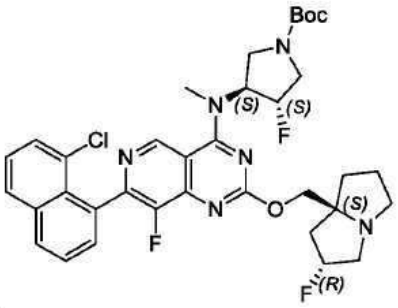
[2185] **단계 1: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

[2186] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 66.3%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.613분, m/z = 308.2 $[M + H]^+$.

[2187] 

[2188] **단계 2: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

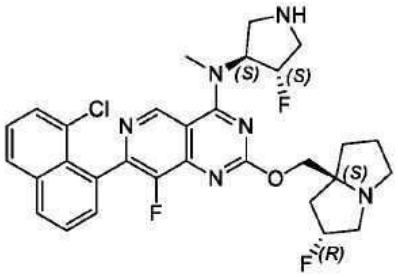
[2189] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 Bn기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(550 mg, 미정제)를 백색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2190]

[2191] **단계 3: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

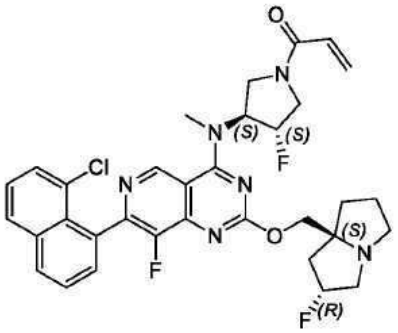
[2192] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(25 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.770분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



[2193]

[2194] **단계 4: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[2195] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(22.45 mg, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.876분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



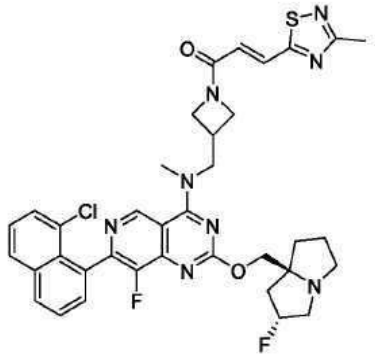
[2196]

[2197] **단계 5: 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2198] **방법 #6, 단계 13**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(5.3 mg,

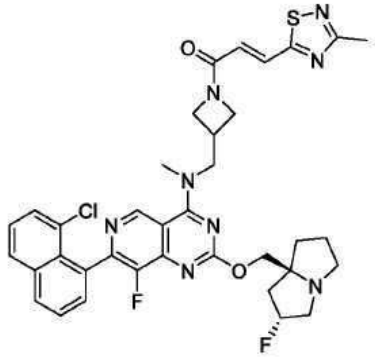
20.00%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.36 - 9.20 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.30 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 1.9, 5.2, 10.3 Hz, 1H), 5.70 - 5.49 (m, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 2H), 4.41 - 4.07 (m, 4H), 3.99 - 3.72 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 3.9, 5.3 Hz, 3H), 3.29 - 3.06 (m, 3H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). LCMS Rt = 1.012분, m/z = 636.2 $[M + H]^+$.

[2199] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.012분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.2.



[2200]

[2201] **실시예 74(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



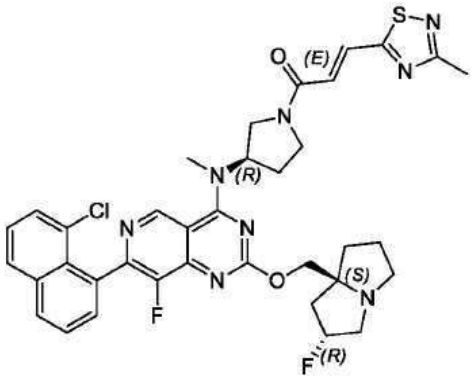
[2202]

[2203] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2204] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-[3-[[[7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-2-[[(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일]-메틸-아미노]메틸]아제티딘-1-일]-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(26.37 mg, 34.16%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.17 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.63 - 6.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.71 - 5.61 (m, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.1, 12.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (br s, 1H), 3.34 - 3.16 (m, 2H), 2.99 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 3H). LCMS Rt = 2.203분, m/z = 716.2 $[M + H]^+$.

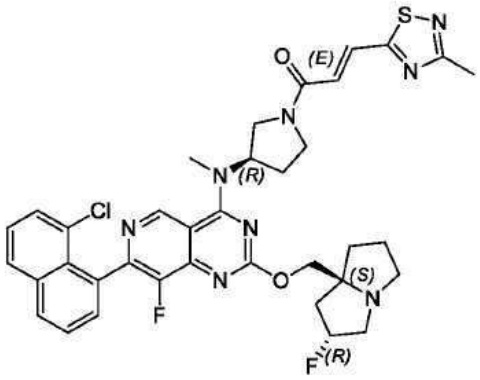
[2205] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.203분, ESI+ 실측

치 [M+H] = 716.2.



[2206]

[2207] **실시예 75(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

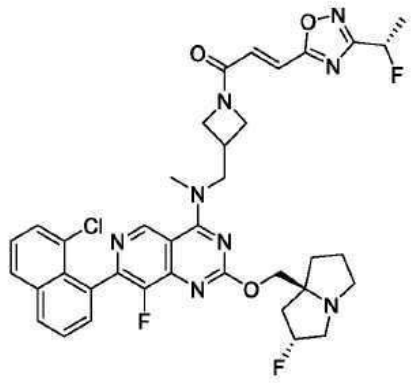


[2208]

[2209] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

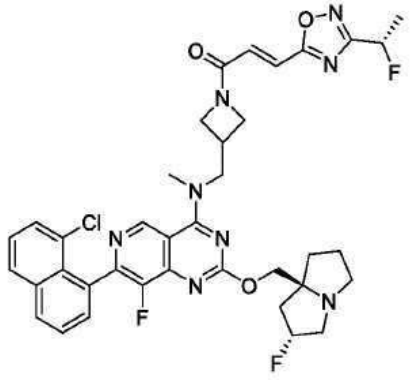
[2210] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(30.39 mg, 39.36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.34 - 9.08 (m, 1H), 8.23 - 7.97 (m, 2H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 1H), 5.54 - 5.06 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 4.14 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 2.43 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.34 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 3H). LCMS Rt = 2.222분, m/z = 716.2 $[M + H]^+$.

[2211] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.222분, ESI+ 실측치 [M+H] = 716.2.



[2212]

[2213] **실시예 76(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((*S*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

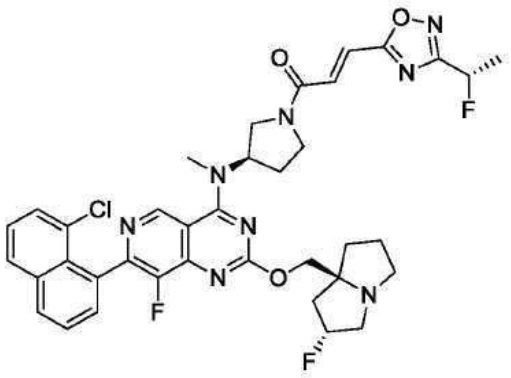


[2214]

[2215] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((*S*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

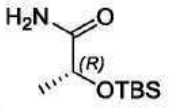
[2216] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-[3-[[[7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-2-[[(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일]-메틸-아미노]메틸]아제티딘-1-일]-3-[3-[(1*S*)-1-플루오로에틸]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔-1-온(22.7 mg, 20.45%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.94 - 5.76 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 4.17 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.09 (br d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 3H). LCMS Rt = 3.116분, m/z = 732.3 $[M + H]^+$.

[2217] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.116분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.



[2218]

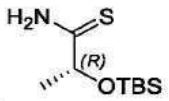
[2219] **실시예 77(방법 5-마스터): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((*S*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2220]

[2221] **단계 1: (*R*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로판아마이드**

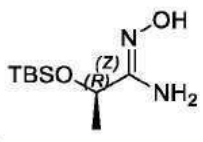
[2222] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(250 mL) 중 (2*R*)-2-하이드록시프로판아마이드(10 g, 112.24 mmol)의 용액에 피리딘(35.51 g, 448.97 mmol) 및 삼차-뷰틸-클로로-다이메틸-실레인(33.83 g, 224.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 퀜칭한 후 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하고 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 5-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*R*)-2-[삼차-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시프로판아마이드(16 g, 70.1%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.624분, m/z = 203.1 $[M + H]^+$.



[2223]

[2224] **단계 2: (*R*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로페인싸이오아마이드**

[2225] 2-메틸옥솔레인(200 mL) 중 (2*R*)-2-[삼차-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시프로판아마이드(14.00 g, 68.85 mmol)의 용액에 라베슨 시약(13.92 g, 34.42 mmol) 및 탄산 소듐(8.03 g, 75.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하고 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로페인싸이오아마이드(16 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.700분, m/z = 219.1 $[M + H]^+$.

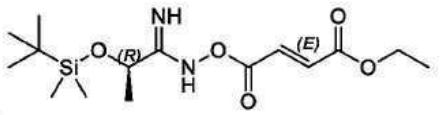


[2226]

[2227] **단계 3: (*R*,*Z*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-*N*'-하이드록시프로판이미드아마이드**

[2228] 에탄올(100 mL) 및 물(50 mL) 중 (*R*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로페인싸이오아마이드(16 g, 72.92 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(22.14 g, 218.76 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(10.13 g, 145.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하고 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*,*Z*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-*N*'-하이드록시프로판이미드아마이드(16 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를

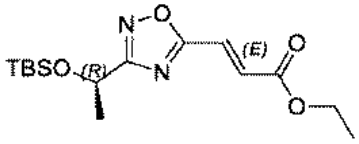
어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.473분, m/z = 218.2 $[M + H]^+$.



[2229]

[2230] **단계 4: (*R*,*E*)-에틸 6-이미노-2,2,3,3,5-펜타메틸-9-옥소-4,8-다이옥사-7-아자-3-실라도데스-10-엔-12-오에이트**

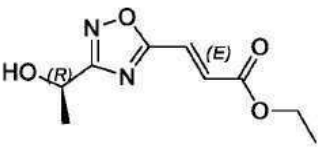
[2231] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 커플링 반응을 준비하였고, 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*R*,*E*)-에틸 6-이미노-2,2,3,3,5-펜타메틸-9-옥소-4,8-다이옥사-7-아자-3-실라도데스-10-엔-12-오에이트(19 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.728분, m/z = 344.2 $[M + H]^+$.



[2232]

[2233] **단계 5: (*R*,*E*)-에틸 3-(3-(1-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

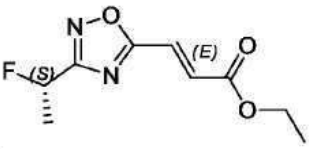
[2234] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였고, 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*,*E*)-에틸 3-(3-(1-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(9 g, 52.76%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.208분, m/z = 326.2 $[M + H]^+$.



[2235]

[2236] **단계 6: (*R*,*E*)-에틸 3-(3-(1-하이드록시에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

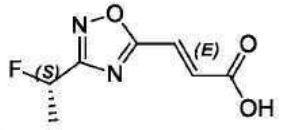
[2237] **방법 #2, 단계 10**과 유사한 방식으로 TBS기의 탈보호를 준비하였고, 혼합물을 진공 농축하여 (*R*,*E*)-에틸 3-(3-(1-하이드록시에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(3.8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.470분, m/z = 212.1 $[M + H]^+$.



[2238]

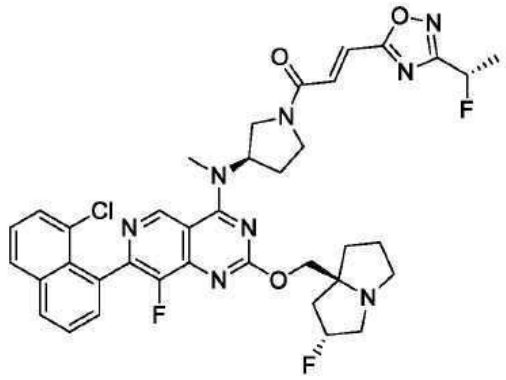
[2239] **단계 7: (*S*,*E*)-에틸 3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2240] 다이클로로메테인(20 mL) 중 에틸 (*E*)-3-[3-[(1*R*)-1-하이드록시에틸]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-에노에이트(1 g, 4.71 mmol)의 용액에 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.14 g, 7.07 mmol)를 -78 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하고 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 에틸 (*S*,*E*)-에틸 3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(950 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.584분, m/z = 214.1 $[M + H]^+$.

[2241] 

[2242] **단계 8: (*S*,*E*)-3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

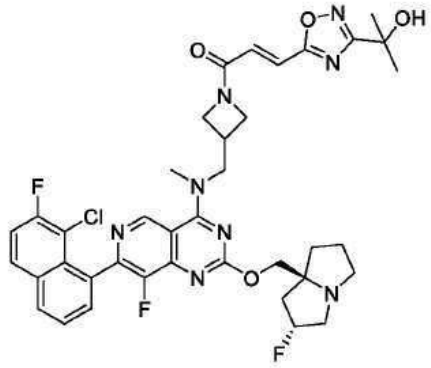
[2243] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였고, 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*S*,*E*)-3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(600 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.163분, m/z = 186.0 $[M + H]^+$.

[2244] 

[2245] **단계 9: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((*S*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

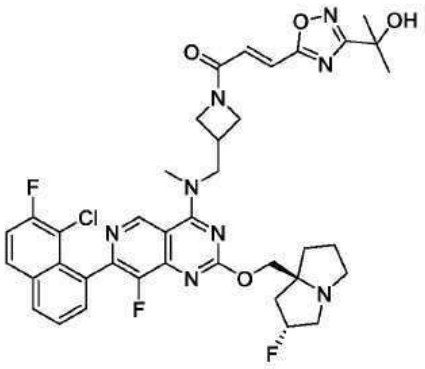
[2246] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((*S*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(14.91 mg, 13.53%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 5.99 - 5.74 (m, 1H), 5.57 - 5.21 (m, 2H), 4.41 - 4.07 (m, 3H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.53 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 3H), 3.46 - 3.07 (m, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 4H). LCMS Rt = 3.156분, m/z = 732.3 $[M + H]^+$.

[2247] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.156분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.

[2248] 

[2249] **실시예 78(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로**

테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온

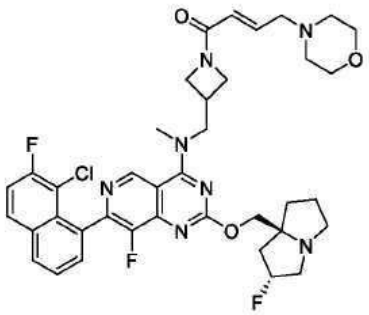


[2250]

[2251] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

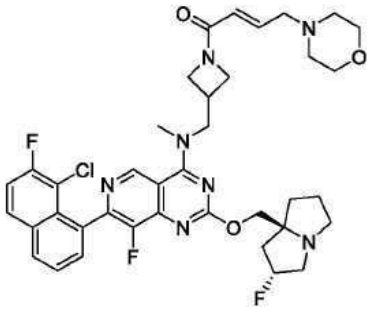
[2252] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(11.22 mg, 18.88%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 5H), 3.97 (dt, J = 6.0, 9.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 5H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.59 (s, 6H). LCMS Rt = 0.992분, m/z = 762.3 $[M + H]^{+}$.

[2253] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 0.992분, ESI+ 실측치 [M+H] = 762.3.



[2254]

[2255] **실시예 79(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

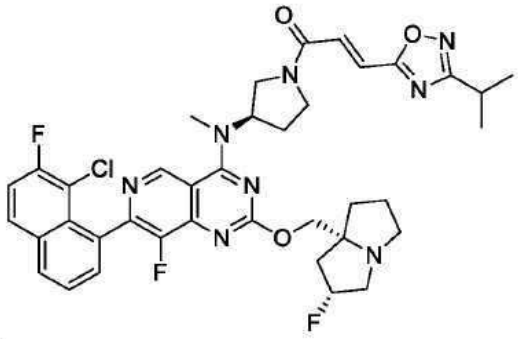


[2256]

[2257] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

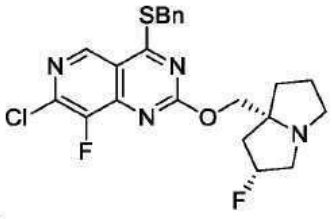
[2258] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온(4.92 mg, 24.06%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.64 (td, *J* = 6.2, 15.4 Hz, 1H), 6.10 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 6H), 3.83 (br dd, *J* = 8.8, 14.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.38 (br d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.10 (br s, 2H), 2.04 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.87 (br dd, *J* = 6.4, 11.3 Hz, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 1H). LCMS Rt =2.828분, m/z = 735.3 $[M + H]^+$.

[2259] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.828분, ESI+ 실측치 [M+H] = 735.3.



[2260]

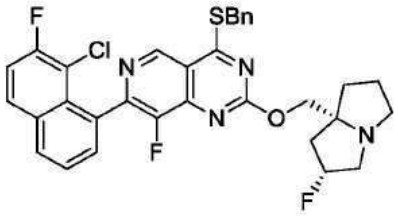
[2261] **실시예 80(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2262]

[2263] **단계 1: 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

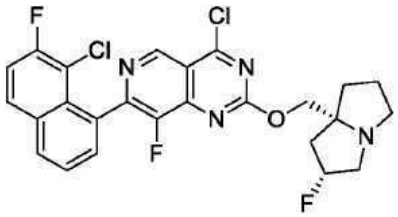
[2264] **방법 #1, 단계 5**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(3.4 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.572분, m/z = 462.1 $[M + H]^+$.



[2265]

[2266] **단계 2: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

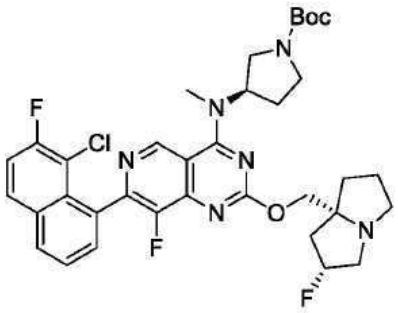
[2267] **방법 #1, 단계 6**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(1.2 g, 26.91%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.640분, m/z = 606.2 $[M + H]^+$.



[2268]

[2269] **단계 3: 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[2270] **방법 #1, 단계 7**과 유사한 방식으로 염소화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(684 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.574분, m/z = 518.1 $[M + H]^+$.

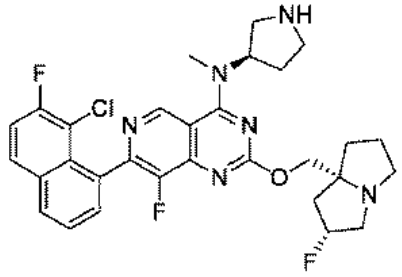


[2271]

[2272] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2273] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(270 mg, 21.49%,

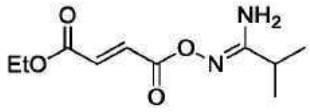
트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.618분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



[2274]

[2275] **단계 5: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

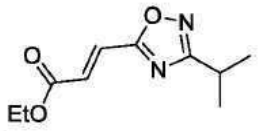
[2276] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.469분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



[2277]

[2278] **단계 6: (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(1-아미노-2-메틸프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

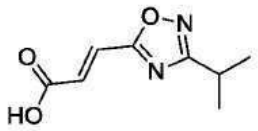
[2279] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(1-아미노-2-메틸프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(15 g, 미정제)를 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.545분, m/z = 228.1 $[M + H]^+$.



[2280]

[2281] **단계 7: (*E*)-에틸 3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

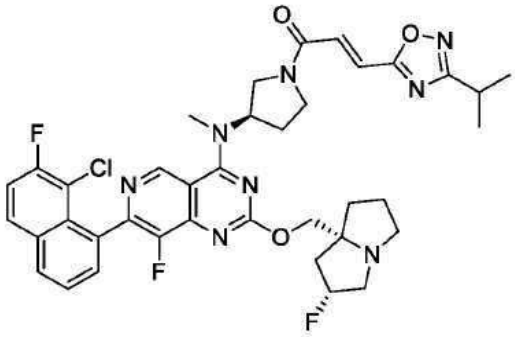
[2282] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(15 g, 미정제)를 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.740분, m/z = 210.1 $[M + H]^+$.



[2283]

[2284] **단계 8: (*E*)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2285] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(8 g, 92.32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 11.85 - 11.36 (m, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

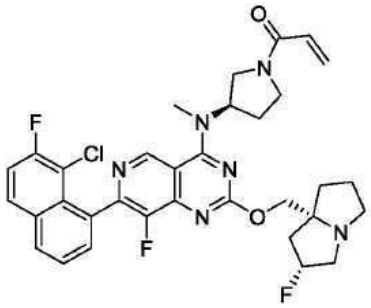


[2286]

[2287] **단계 9: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

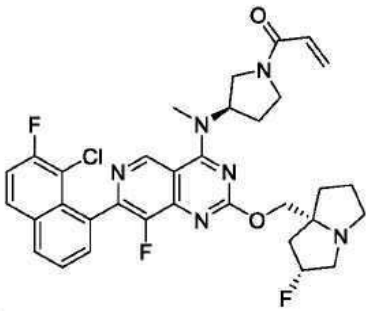
[2288] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(37.32 mg, 34.00%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 5.52 - 5.22 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 1H), 2.63 (br dd, *J* = 5.9, 10.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.353분, m/z = 746.3 $[M + H]^+$.

[2289] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.353분, ESI+ 실측치 [M+H] = 746.3.



[2290]

[2291] **실시예 81(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

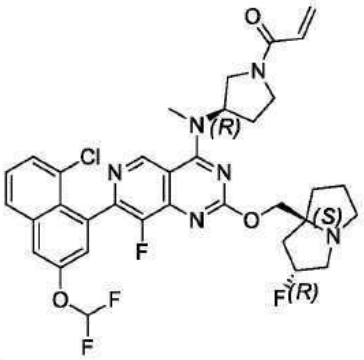


[2292]

[2293] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2294] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(27.41 mg, 28.51%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.04 (m, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.60 - 6.42 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 5.68 - 5.56 (m, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.06 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.40 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 2.94 (td, *J* = 6.1, 10.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 1H). LCMS Rt = 2.128분, m/z = 636.2 $[M + H]^+$.

[2295] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.128분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.2.

[2296] 

[2297] **실시예 82(방법 3-마스터): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2298] 

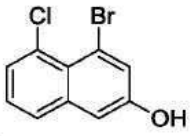
[2299] **단계 1: 2,4-다이브로모-5-클로로나프탈렌-1-아민**

[2300] 클로로폼(250 mL) 중 5-클로로나프탈렌-1-아민(20 g, 112.59 mmol)의 용액에 브로민(53.98 g, 337.78 mmol, 17.41 mL)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소소듐(500 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 300 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(50 mL)로 희석하였고 생성된 침전물을 여과하여 2,4-다이브로모-5-클로로나프탈렌-1-아민(40 g, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.829분, m/z = 334.9 $[M + H]^+$.

[2301] 

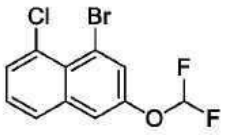
[2302] **단계 2: 5-브로모-6-클로로나프토[1,2-*d*][1,2,3]옥사다이아졸**

[2303] 아세트산(300 mL) 중 2,4-다이브로모-5-클로로-나프탈렌-1-아민(26 g, 77.51 mmol)의 용액에 프로피온산 소듐(30 mL) 및 아질산 소듐(8.02 g, 116.27 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(50 mL)로 희석하였고 생성된 침전물을 여과하여 5-브로모-6-클로로나프토[1,2-*d*][1,2,3]옥사다이아졸(14 g, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.86 - 7.48 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 1H). LCMS Rt = 0.707분, m/z = 283.9 $[M + H]^+$.

[2304] 

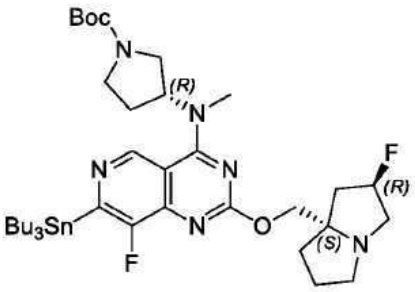
[2305] **단계 3: 4-브로모-5-클로로나프탈렌-2-올**

[2306] 에탄올(80 mL) 및 테트라하이드로퓨란(80 mL) 중 5-브로모-6-클로로나프토[1,2-*d*][1,2,3]옥사다이아졸(12 g, 42.33 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(2.67 g, 70.58 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 염산(1 M, 50 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-브로모-5-클로로나프탈렌-2-올(2.7 g, 24.77%)을 흑색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H). LCMS Rt = 0.792분, m/z = 257.9 $[M + H]^+$.

[2307] 

[2308] **단계 4: 1-브로모-8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌**

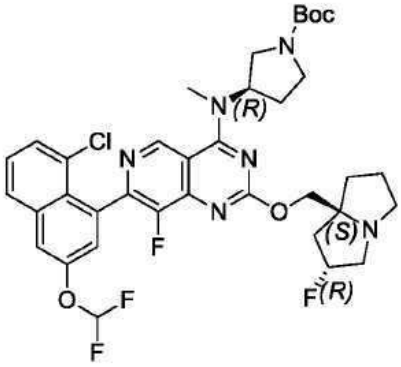
[2309] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(10 mL) 중 4-브로모-5-클로로-나프탈렌-2-올(500 mg, 1.94 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(322.03 mg, 2.33 mmol) 및 에틸 2-클로로-2,2-다이플루오로-아세테이트(369.38 mg, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 1-브로모-8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌(600 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2310] 

[2311] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(트라이뷰틸스태닐)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2312] 다이옥세인(200 mL) 중 트라이뷰틸(트라이뷰틸스태닐)스태네인(4.73 g, 8.16 mmol), (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(57.22 mg, 204.05 umol), 염화 리튬(432.48 mg, 10.20 mmol) 및

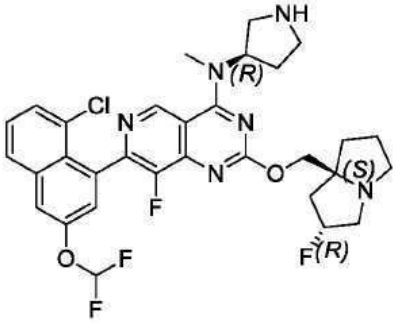
(1*E*,4*E*)-1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온;팔라듐(373.70 mg, 408.10 umol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 2%-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(트라이뷰틸스태닐)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(3.3 g, 74%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.757분, m/z = 794.4 $[M + H]^+$.



[2313]

[2314] **단계 6: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

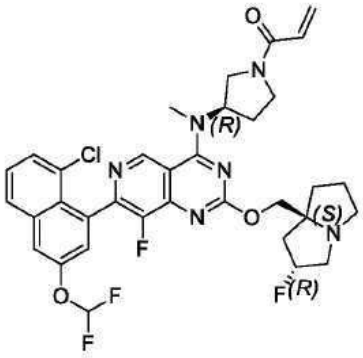
[2315] 다이옥세인(2 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(트라이뷰틸스태닐)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(400 mg, 504.02 umol), 1-브로모-8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌(309.99 mg, 1.01 mmol) 및 팔라듐;트라이삼차-뷰틸포스페인(128.79 mg, 252.01 umol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(100 mg, 23.47%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.947분, m/z = 730.3 $[M + H]^+$.



[2316]

[2317] **단계 7: 7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[2318] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.582분, m/z = 630.2 $[M + H]^+$.

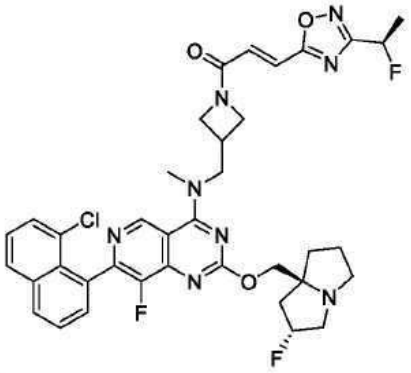


[2319]

[2320] **단계 8: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

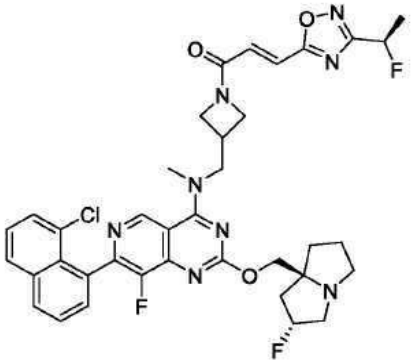
[2321] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(7.93 mg, 16.73%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.00 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.52 (m, 1H), 6.26 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.69 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.03 (br dd, J = 8.4, 48.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.31 (br dd, J = 8.3, 14.5 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.07 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 4H). LCMS Rt = 3.069분, m/z = 684.2 $[M + H]^+$.

[2322] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.069분, ESI+ 실측치 [M+H] = 684.2.



[2323]

[2324] **실시예 83(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((*R*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

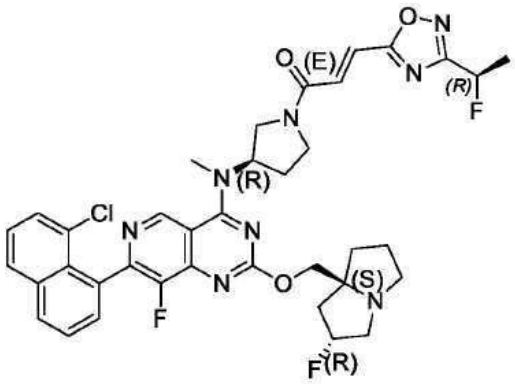


[2325]

[2326] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((*R*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

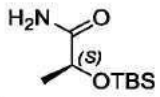
[2327] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-[3-[[[7-(8-클로로-1-나프틸)-8-플루오로-2-[[(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일]-메틸-아미노]메틸]아제티딘-1-일]-3-[3-[(1*R*)-1-플루오로에틸]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔-1-온(29.28 mg, 26.30%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 3.119분, m/z = 732.3 $[M + H]^+$.

[2328] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.119분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.



[2329]

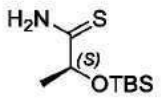
[2330] **실시예 84(방법 5): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((*R*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2331]

[2332] **단계 1: (*S*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로판아마이드**

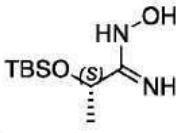
[2333] **방법 #5, 단계 1**과 유사한 방식으로 TBS 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 7-20% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*S*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로판아마이드(7.6 g, 73.99%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.626분, m/z = 203.1 $[M + H]^+$.



[2334]

[2335] **단계 2: (*S*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로페인싸이오아마이드**

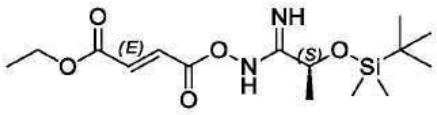
[2336] **방법 #5, 단계 2**와 유사한 방식으로 설파마이드 형성 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*S*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로페인싸이오아마이드(7.9 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.691분, m/z = 219.1 $[M + H]^+$.



[2337]

[2338] **단계 3: (*S*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-*N*-하이드록시프로판이미드아마이드**

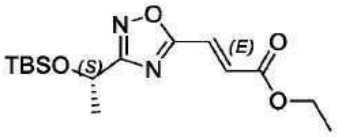
[2339] **방법 #5, 단계 3**과 유사한 방식으로 하이드록실이미드아마이드 형성 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*S*)-2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-*N*-하이드록시프로판이미드아마이드(6.4 g, 미정제)를 회색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.604분, m/z = 218.2 $[M + H]^+$.



[2340]

[2341] **단계 4: (*S,E*)-에틸 6-이미노-2,2,3,3,5-펜타메틸-9-옥소-4,8-다이옥사-7-아자-3-실라도데스-10-엔-12-오에이트**

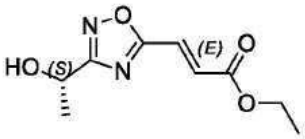
[2342] **방법 #5, 단계 4**와 유사한 방식으로 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*S,E*)-에틸 6-이미노-2,2,3,3,5-펜타메틸-9-옥소-4,8-다이옥사-7-아자-3-실라도데스-10-엔-12-오에이트(10.6 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.732분, m/z = 344.2 $[M + H]^+$.



[2343]

[2344] **단계 5: (*S,E*)-에틸 3-(3-(1-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2345] **방법 #5, 단계 5**와 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 2-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*S,E*)-에틸 3-(3-(1-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(3.4 g, 34.17%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.817분, m/z = 326.2 $[M + H]^+$.

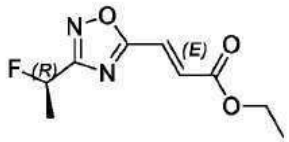


[2346]

[2347] **단계 6: (*S,E*)-에틸 3-(3-(1-하이드록시에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2348] **방법 #5, 단계 6**과 유사한 방식으로 TBS기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*S,E*)-에

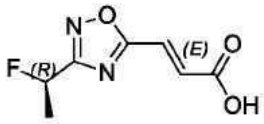
틸 3-(3-(1-하이드록시에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(1.8 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.467분, m/z = 212.1 $[M + H]^+$.



[2349]

[2350] **단계 7: (*R*,*E*)-에틸 3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

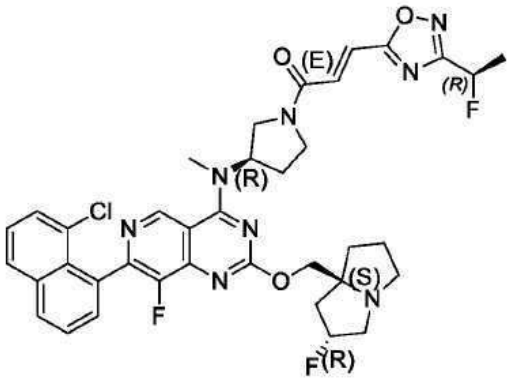
[2351] **방법 #5, 단계 7**과 유사한 방식으로 F를 도입하는 치환 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*R*,*E*)-에틸 3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(1.08 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.588분, m/z = 214.1 $[M + H]^+$.



[2352]

[2353] **단계 8: (*R*,*E*)-3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2354] **방법 #5, 단계 8**과 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*R*,*E*)-3-(3-(1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(700 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 11.62 - 11.01 (m, 1H), 7.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.87 - 5.53 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 3H).



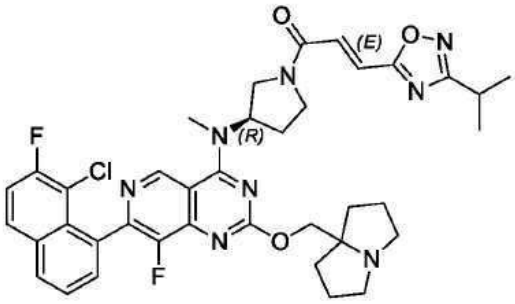
[2355]

[2356] **단계 9: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((*R*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2357] **방법 #5, 단계 9**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((*R*)-1-플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(12.57 mg, 11.43%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.97 - 5.73 (m, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 2H), 4.31 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.25 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.23 (br d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.10 (br s, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H). LCMS Rt = 3.165분, m/z = 732.3 $[M + H]^+$.

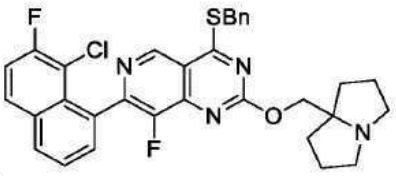
[2358] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.165분, ESI+ 실측

치 [M+H] = 732.3.



[2359]

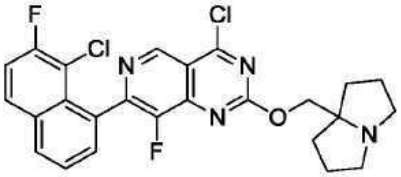
[2360] **실시예 85(방법 1): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2361]

[2362] **단계 1: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

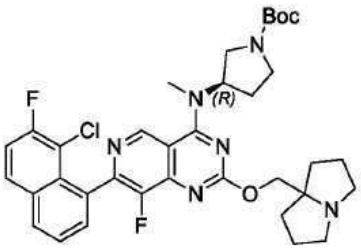
[2363] **방법 #1, 단계 6**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(1 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.759분, m/z = 588.2 $[M + H]^+$.



[2364]

[2365] **단계 2: 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

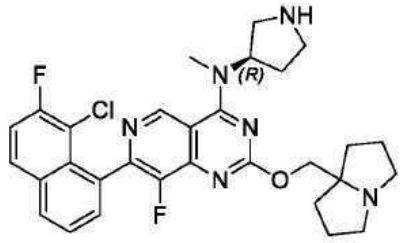
[2366] **방법 #1, 단계 7**과 유사한 방식으로 염소화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(510 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.678분, m/z = 500.1 $[M + H]^+$.



[2367]

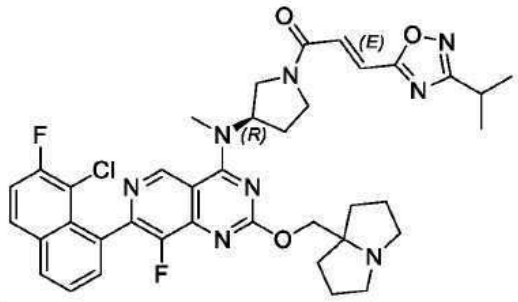
[2368] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2369] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 15%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(30 mg, 8.87%, 포메이트 염)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.734분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$.

[2370] 

[2371] **단계 4: (*R*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

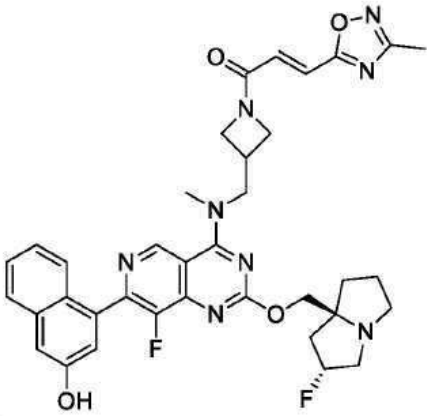
[2372] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(25 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.633분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.

[2373] 

[2374] **단계 5: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

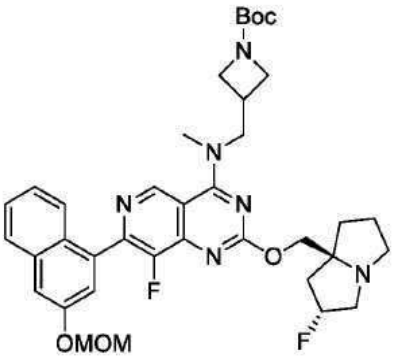
[2375] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(4.93 mg, 15.28%, 포메이트 염)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.36 (dd, J = 7.0, 9.2 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.993분, m/z = 728.3 $[M + H]^+$.

[2376] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 2.993분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[2377]

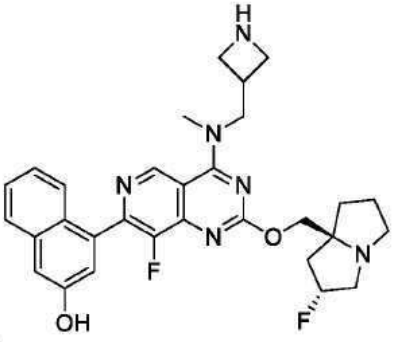
[2378] **실시예 86(방법 2): (*E*)-1-(3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2379]

[2380] **단계 3: 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[2381] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-75%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(110 mg, 25.65%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.916분, m/z = 690.3 $[M + H]^+$.

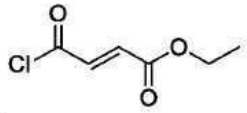


[2382]

[2383] **단계 4: 4-(4-((아제티딘-3-일메틸)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올**

[2384] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 탈-Boc 및 MOM 보호 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 5%-35%, 8분)로 정제하여 4-(4-((아제티딘-3-일메틸)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-

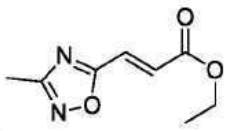
1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(70 mg, 73.19% 수율, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.728분, m/z = 546.3 $[M + H]^+$.



[2385]

[2386] **단계 5: (*E*)-에틸 4-클로로-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

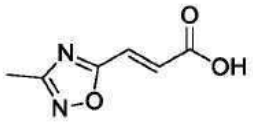
[2387] 다이클로로메테인(80 mL) 중 (*E*)-4-에톡시-4-옥소-뷰트-2-엔산(13 g, 90.20 mmol), 옥살릴 다이클로라이드(12.59 g, 99.22 mmol) 및 *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(659.27 mg, 9.02 mmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-클로로-4-옥소뷰트-2-에노에이트(14 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2388]

[2389] **단계 6: (*E*)-에틸 3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

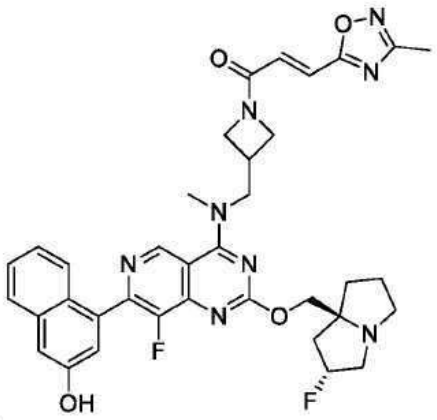
[2390] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(4.9 g, 85%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.46 - 7.34, (m, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 1 H), 4.24 (q, J=7.13 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.32 - 1.26 (m, 3 H). LCMS Rt = 0.383분, m/z = 182.1 $[M + H]^+$.



[2391]

[2392] **단계 7: (*E*)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2393] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(860 mg, 미정제)을 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). LCMS Rt = 0.200분, m/z = 154.0 $[M + H]^+$.



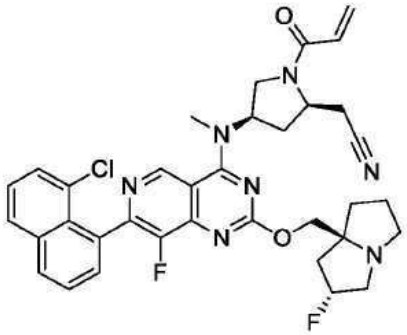
[2394]

[2395] **단계 8: (*E*)-1-(3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-**

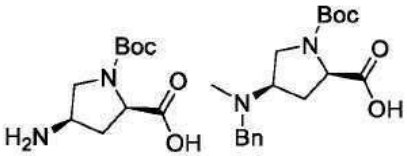
1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온

[2396] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(4.14 mg, 15.18%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.35 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.63 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 5.8, 10.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 3H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 2.09 (br dd, *J* = 2.3, 6.8 Hz, 2H), 1.80 (dt, *J* = 1.9, 4.7 Hz, 2H). LCMS Rt = 2.776분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.

[2397] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.776분, ESI+ 실측치 [M+H] = 682.3.

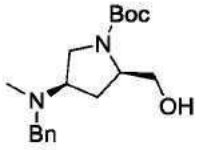
[2398] 

[2399] **실시예 87(방법 6): 2-((2*R*,4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴**

[2400] 

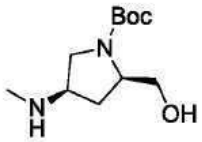
[2401] **단계 1: (2*R*,4*R*)-4-(벤질(메틸)아미노)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산**

[2402] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*R*,4*R*)-4-(벤질(메틸)아미노)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt =0.533분, m/z = 230.1 $[M + H]^+$.

[2403] 

[2404] **단계 2: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

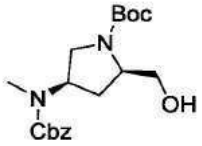
[2405] **방법 #6, 단계 2**와 유사한 방식으로 환원 반응을 준비하였다. 혼합물을 황산 소듐 십수화물(1 g)로 0 ℃에서 퀜칭하고 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(3 g, 84.62%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt =0.443분, m/z = 320.2 $[M + H]^+$.



[2406]

[2407] **단계 3: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(하이드록시메틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

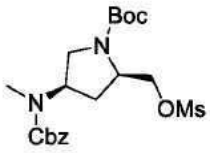
[2408] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 Bn기의 탈보호를 준비하였고, 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(하이드록시메틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.9 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2409]

[2410] **단계 4: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

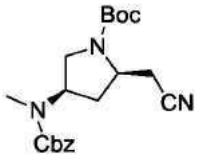
[2411] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 및 물(20 mL) 중 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(하이드록시메틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.4 g, 10.42 mmol)의 용액에 탄산 소듐(3.31 g, 31.26 mmol) 및 벤질 카보노클로리데이트(3.56 g, 20.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 황산 소듐으로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.4 g, 36.86%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.33 - 7.23 (m, 5H), 5.16 - 5.02 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 9H). LCMS Rt =0.636분, m/z = 364.2 $[M + H]^+$.



[2412]

[2413] **단계 5: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-(((메틸설폰일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

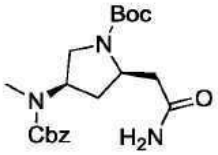
[2414] **방법 #6, 단계 3**과 유사한 방식으로 메실화 반응을 준비하였고, 혼합물을 진공 농축하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-(((메틸설폰일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(2 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt =0.781분, m/z = 442.2 $[M + H]^+$.



[2415]

[2416] **단계 6: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

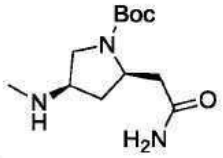
[2417] **방법 #6, 단계 4**와 유사한 방식으로 나이트릴기를 도입하는 치환 반응을 준비하였고, 혼합물을 진공 농축하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.4 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2418]

[2419] **단계 7: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

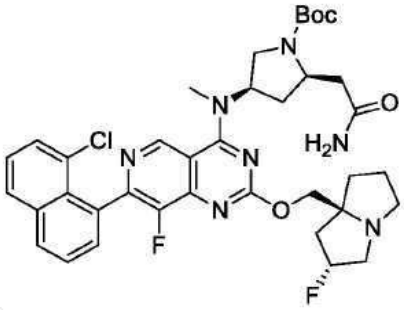
[2420] **방법 #6, 단계 5**와 유사한 방식으로 나이트릴기의 가수 분해 반응을 준비하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18(250 * 70 mm, 10 um); 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 26%-56%, 20분)로 정제하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(950 mg, 64.73%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.37 - 7.22 (m, 5H), 6.31 - 5.94 (m, 2H), 5.13 - 4.95 (m, 2H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 9H). LCMS Rt =0.610분, m/z = 391.2 $[M + H]^+$.



[2421]

[2422] **단계 8: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

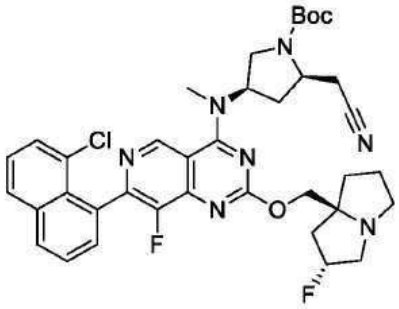
[2423] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 Cbz기의 탈보호를 준비하였고, 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(310 mg, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2424]

[2425] **단계 9: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

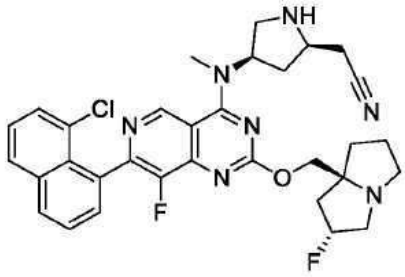
[2426] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 5%-50%, 8분)로 정제하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(70 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.579분, m/z = 721.3 $[M + H]^+$.



[2427]

[2428] **단계 10: (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

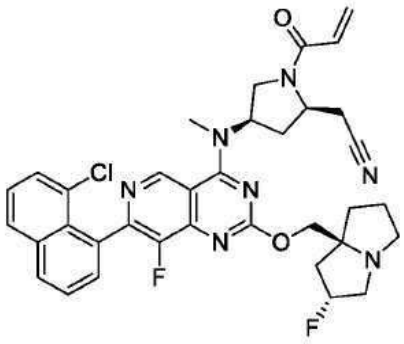
[2429] **방법 #6, 단계 11**과 유사한 방식으로 탈수 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (2*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(68 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.618분, m/z = 703.3 $[M + H]^+$.



[2430]

[2431] **단계 11: 2-((2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴**

[2432] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2-((2*R*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴(58 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.475분, m/z = 603.2 $[M + H]^+$.



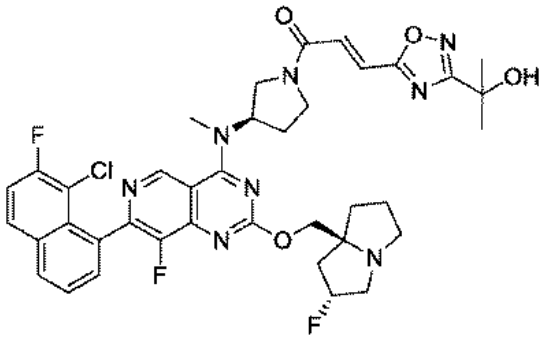
[2433]

[2434] **단계 12: 2-((2*R*,4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴**

[2435] **방법 #6, 단계 13**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정

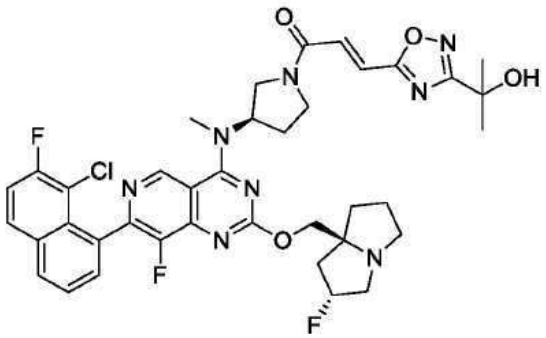
제하여 2-((2*R*,4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴(9.07 mg, 13.83%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 - 9.17 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H). LCMS Rt = 2.786분, m/z = 657.2 [M + H]$^+$.

[2436] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.786분, ESI+ 실측치 [M+H] = 657.2.



[2437]

[2438] **실시예 88(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

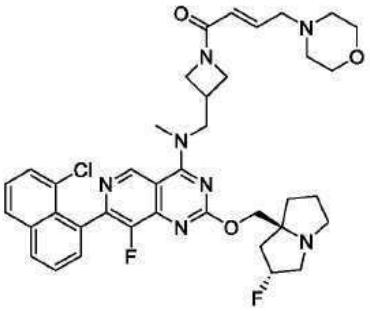


[2439]

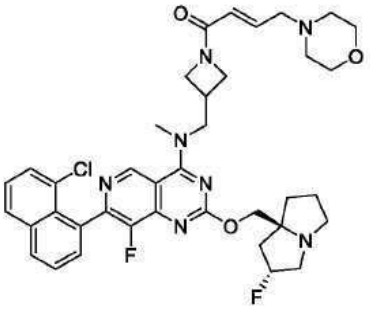
[2440] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2441] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(6.69 mg, 6.09%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.38 (m, 3H), 5.45 - 5.19 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.974분, m/z = 762.3 [M + H]$^+$.

[2442] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.974분, ESI+ 실측치 [M+H] = 762.3.

[2443] 

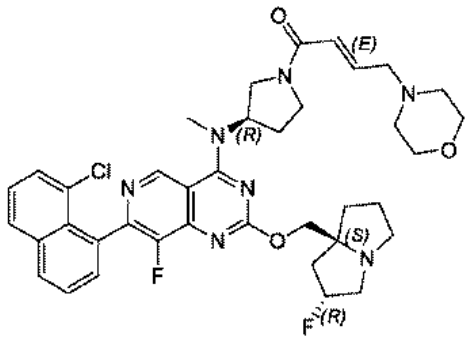
[2444] **실시예 89(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

[2445] 

[2446] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

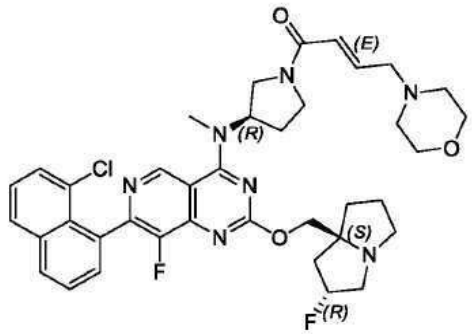
[2447] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온(24.21 mg, 25.80%, 폼산 염)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.67 (td, *J* = 6.2, 15.4 Hz, 1H), 6.14 (br d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 4.19 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (br s, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.20 (br dd, *J* = 6.3, 13.5 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.16 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 4H). LCMS Rt =1.903분, m/z = 717.3 $[M + H]^+$.

[2448] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.903분, ESI+ 실측치 [M+H] = 717.3.



[2449]

[2450] **실시예 90(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

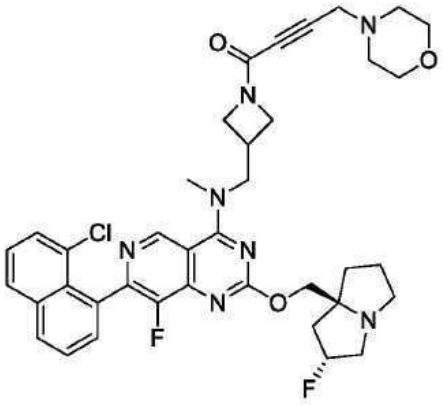


[2451]

[2452] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

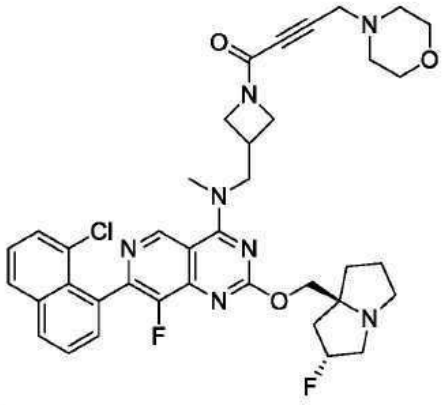
[2453] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온(24.21 mg, 25.80%, 포메이트 염)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 - 3.06 (m, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.17 (br s, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.86 (br dd, *J* = 9.6, 19.3 Hz, 2H). LCMS Rt =2.679분, m/z = 717.3 $[M + H]^+$.

[2454] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 2.679분, ESI+ 실측치 [M+H] = 717.3.



[2455]

[2456] **실시예 91(방법 1): 1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-아인-1-온**

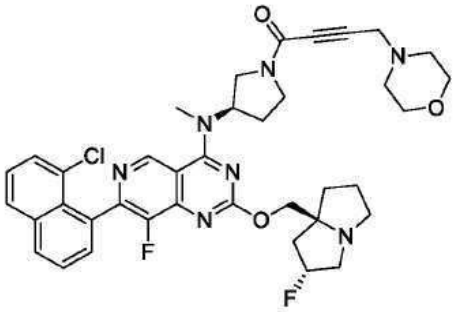


[2457]

[2458] **단계 1: 1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-아인-1-온**

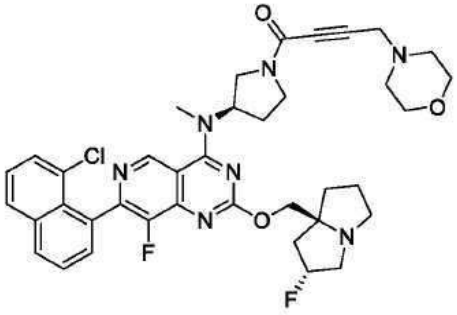
[2459] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-아인-1-온(33.47 mg, 9.99%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.68 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.64 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 4H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 2.06 (br s, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H). LCMS Rt = 2.847분, m/z = 715.3 $[M + H]^+$.

[2460] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.847분, ESI+ 실측치 [M+H] = 715.3.



[2461]

[2462] **실시예 92(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-아인-1-온**

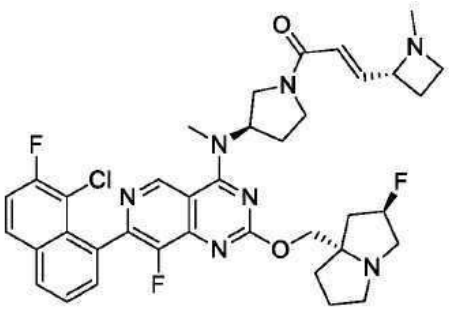


[2463]

[2464] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-아인-1-온**

[2465] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-아인-1-온(3.74 mg, 3.55%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 3H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.11 (br s, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.55 (td, *J* = 4.7, 15.5 Hz, 4H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H). LCMS Rt = 2.897분, m/z = 715.3 $[M + H]^+$.

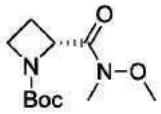
[2466] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.897분, ESI+ 실측치 [M+H] = 715.3



[2467]

[2468] **실시예 93(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-**

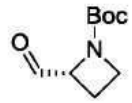
((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온



[2469]

[2470] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트**

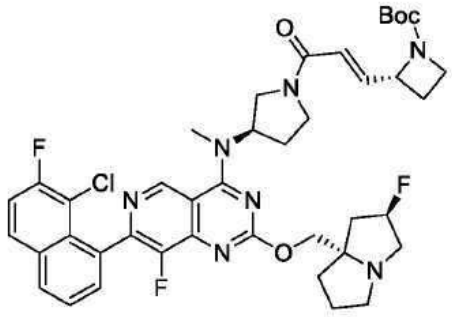
[2471] **방법 #8, 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-20% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(10 g, 86.71%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.501분, m/z = 244.1 $[M + H]^+$.



[2472]

[2473] **단계 2: 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트**

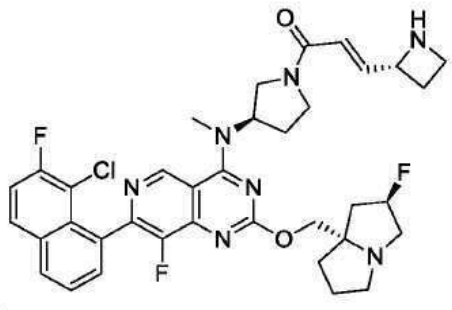
[2474] **방법 #8, 단계 2**와 유사한 방식으로 환원 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2475]

[2476] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[2477] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였고, 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.611분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.

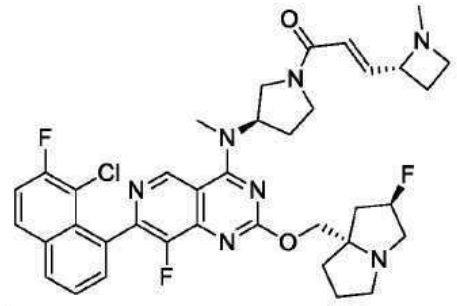


[2478]

[2479] **단계 4: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤**

리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

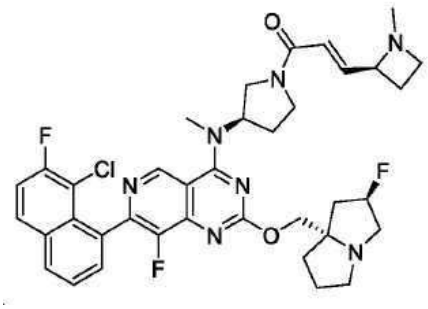
[2480] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(130 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.758분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

[2481] 

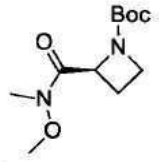
[2482] **단계 5: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[2483] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(5.45 mg, 4.62%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 3.4, 6.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 11.3, 14.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.26 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.20 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 4H). LCMS Rt = 2.938분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[2484] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.938분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.

[2485] 

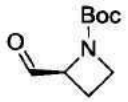
[2486] **실시예 94(방법 8-마스터): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[2487]

[2488] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2*S*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트**

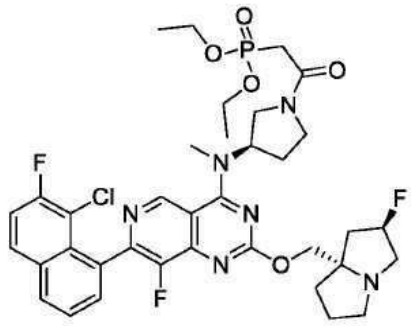
[2489] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(20 mL) 중 (2*S*)-1-삼차-뷰톡시카보닐아제티딘-2-카복실산(2 g, 9.94 mmol) 및 *N*-메톡시메탄아민;하이드로클로라이드(1.16 g, 11.93 mmol)의 용액에 4-메틸모폴린(1.21 g, 11.93 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(1.61 g, 11.93 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-*N*,*N*-다이메틸-프로판-1-아민;하이드로클로라이드(2.29 g, 11.93 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-35% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*S*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(2.1 g, 85.62%)를 무색 오일로서 수득하였다.



[2490]

[2491] **단계 2: 삼차-뷰틸 (2*S*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트**

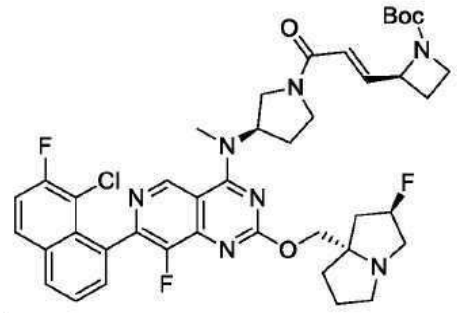
[2492] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*S*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 409.36 umol)의 용액에 다이아이소뷰틸알루메인(1 M, 818.71 uL)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 20 ℃에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀜칭하고, 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2*S*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트(75 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2493]

[2494] **단계 3: 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

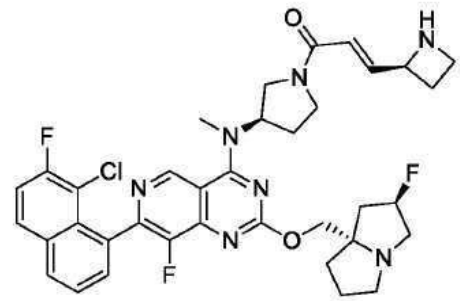
[2495] 다이클로로메테인(15 mL) 중 7-(8-클로로-7-플루오로-1-나프틸)-8-플루오로-2-[[(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]-*N*-메틸-*N*-[(3*R*)-피롤리딘-3-일]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(1.8 g, 2.58 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(1.33 g, 10.33 mmol), 2-다이에톡시포스포릴아세트산 (1.01 g, 5.16 mmol) 및 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2λ5,4λ5,6λ5-트라이옥사트라이포스피네인 2,4,6-트라이옥사이드(3.29 g, 5.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18(250 * 70 mm, 10 um); 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 22%-52%, 20분)로 정제하여 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(1.2 g, 53.10%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.794분, m/z = 760.3 $[M + H]^+$.



[2496]

[2497] **단계 4: (*S*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

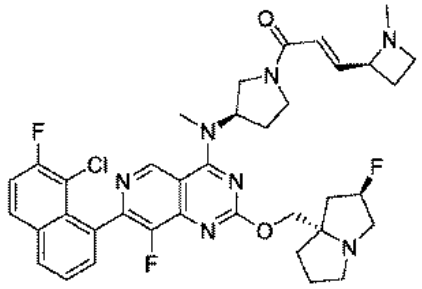
[2498] 아세토나이트릴(2 mL) 중 1-[(3*R*)-3-[[7-(8-클로로-7-플루오로-1-나프틸)-8-플루오로-2-[[(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-일]-2-다이에톡시포스포릴-에탄온(120 mg, 157.65 umol)의 용액에 염화;리튬(13.37 mg, 315.30 umol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(61.13 mg, 472.96 umol), 삼차-뷰틸 (2*S*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트(87.60 mg, 472.96 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*S*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(134 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.613분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[2499]

[2500] **단계 5: (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2501] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(110 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.590분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

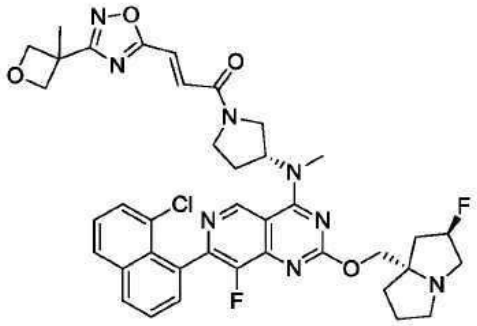


[2502]

[2503] **단계 6: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

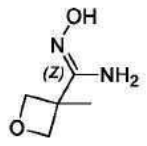
[2504] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(12.63 mg, 12.57%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.18 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 2.4, 5.6, 15.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.32 (m, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.05 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.09 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 4H). LCMS Rt = 2.951분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[2505] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.951분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[2506]

[2507] **실시예 95(방법 1-마스터): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

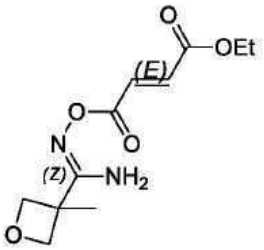


[2508]

[2509] **단계 1: (*Z*)-*N'*-하이드록시-3-메틸옥세테인-3-카복스이미드아마이드**

[2510] 에탄올(10 mL) 중 3-메틸옥세테인-3-카보나이트릴(1 g, 10.30 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.07 g, 15.45 mmol) 및 탄산 포타슘(2.85 g, 20.59 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서

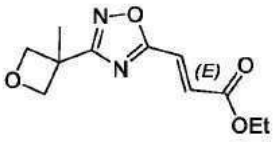
교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여(*Z*)-*N*'-하이드록시-3-메틸옥세테인-3-카복스이미드아마이드(510 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 9.64 - 9.45 (m, 1H), 8.30 - 8.09 (m, 2H), 4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 3H).



[2511]

[2512] **단계 2: (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(3-메틸옥세탄-3-일)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

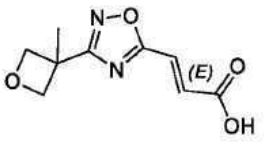
[2513] 다이옥세인(10 mL) 중 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 에틸 푸마레이트(891.44 mg, 3.70 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(1.18 g, 8.53 mmol) 및 (*Z*)-*N*'-하이드록시-3-메틸옥세테인-3-카복스이미드아마이드(370 mg, 2.84 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였고, 혼합물을 3시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(3-메틸옥세탄-3-일)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(330 mg, 미정제)를 담황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.629분, m/z = 256.1 $[M + H]^{+}$.



[2514]

[2515] **단계 3: (*E*)-에틸 3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

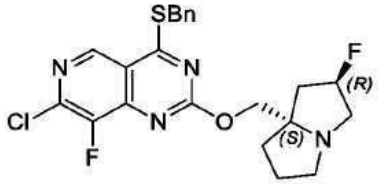
[2516] 톨루엔(3 mL) 중 ((*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(3-메틸옥세탄-3-일)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(330 mg, 1.29 mmol)의 용액에 피리딘(152.80 mg, 1.93 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-에틸 3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(250 mg, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.758분, m/z = 238.1 $[M + H]^{+}$.



[2517]

[2518] **단계 4: (*E*)-3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2519] 테트라하이드로퓨란(1 mL) 중 (*E*)-에틸 3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(100 mg, 419.75 umol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(2 M, 419.75 uL)을 0 ℃에서 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 시트르산으로 0 ℃에서 퀜칭하여 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-3-[3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔산(160 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2520]

[2521] **단계 5: 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

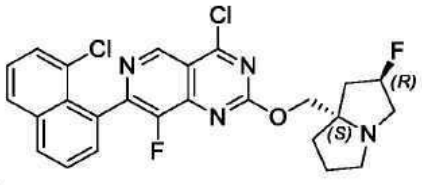
[2522] 다이옥세인(500 mL) 중 4-벤질설판일-2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘(30 g, 88.18 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(34.19 g, 264.55 mmol, 46.08 mL) 및 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(21.06 g, 132.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(110 mL)의 (10:1) 혼합물로 희석하였고 생성된 침전물을 여과하여 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(25 g, 61%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.577분, m/z = 462.1 $[M + H]^+$.



[2523]

[2524] **단계 6: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[2525] 다이옥세인(300 mL) 및 물(100 mL) 중 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(21 g, 45.36 mmol), (8-클로로-1-나프틸)보론산(18.73 g, 90.72 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;다이사이클로헥실-[3-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(3.57 g, 4.54 mmol) 및 인산 포타슘(28.89 g, 136.09 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20%-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(14 g, 52.39%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.616분, m/z = 588.2 $[M + H]^+$.

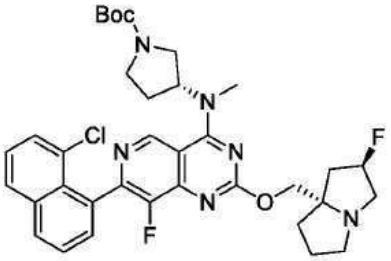


[2526]

[2527] **단계 7: 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[2528] 아세토나이트릴(2 mL) 중 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(0.3 g, 509.25 umol)의 용액에 물(917.68 ug, 50.93 umol) 및 아세트산(3.06 mg, 50.93 umol)을 첨가하였다. 아세토나이트릴(1 mL) 중 1,3-다이클로로-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(301.00 mg, 1.53 mmol)의 용액을 위의 용액에 0 ℃에서 첨가한 후 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산 소듐(5 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(2 x 10 mL)로

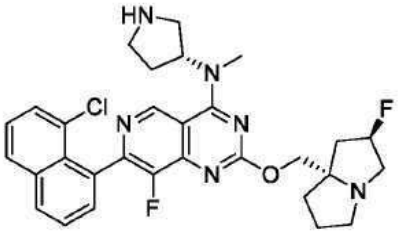
추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(255 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.568분, m/z = 500.1 $[M + H]^+$.



[2529]

[2530] **단계 8: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

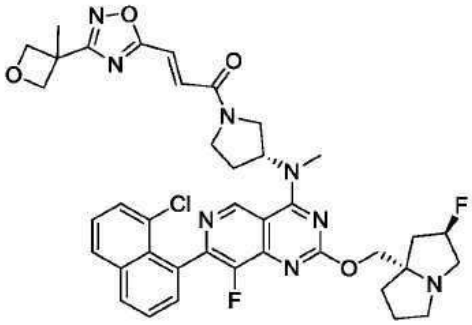
[2531] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(1.5 g, 2.99 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(1.16 g, 8.98 mmol) 및 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.50 g, 7.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(920 mg, 46.23%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.651분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$



[2532]

[2533] **단계 9: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[2534] 아세트산 에틸(4 M, 1 mL) 중 염산 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(70 mg, 105.24 umol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(63 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.647분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.

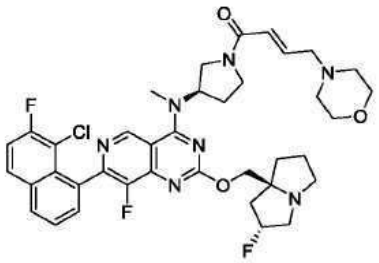


[2535]

[2536] **단계 10: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

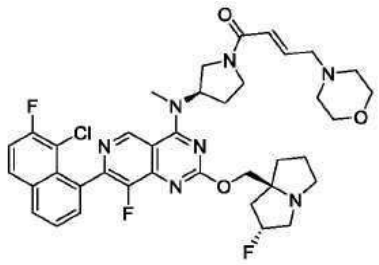
[2537] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(1 mL) 중 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(63 mg, 104.74 umol, 하이드로클로라이드 염)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(67.68 mg, 523.68 umol), (*E*)-3-[3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔산(33.02 mg, 157.10 umol) 및 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피네인 2,4,6-트라이옥사이드(99.97 mg, 157.10 umol)를 0 ℃에서 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(3-메틸옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(6.99 mg, 8.81%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 5.47 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27 - 3.06 (m, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.49 - 2.20 (m, 4H), 1.88 (br s, 3H), 1.76 (d, J = 7.5 Hz, 4H). LCMS Rt = 2.873분, m/z = 756.3 $[M + H]^+$.

[2538] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.873분, ESI+ 실측치 [M+H] = 756.3.



[2539]

[2540] **실시예 96(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

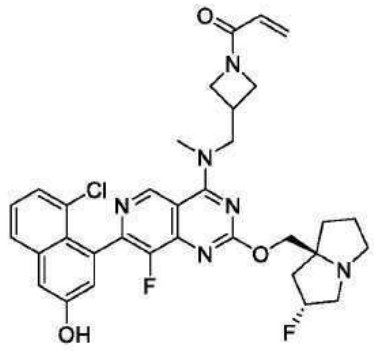


[2541]

[2542] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

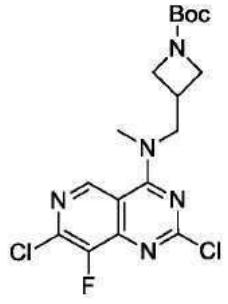
[2543] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온(32.88 mg, 38.64%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.20 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 5H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.44 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.43 (br d, J = 1.9 Hz, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H). LCMS Rt = 1.879분, m/z = 735.3 $[M + H]^+$.

[2544] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.879분, ESI+ 실측치 [M+H] = 735.3.



[2545]

[2546] **실시예 97(방법 3): 1-(3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

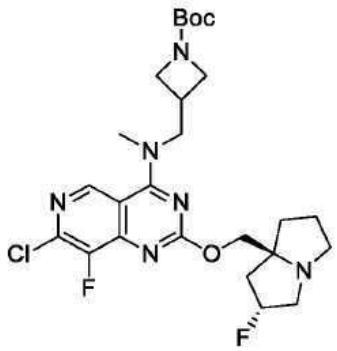


[2547]

[2548] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-[[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]메틸]아제티딘-**

1-카복실레이트

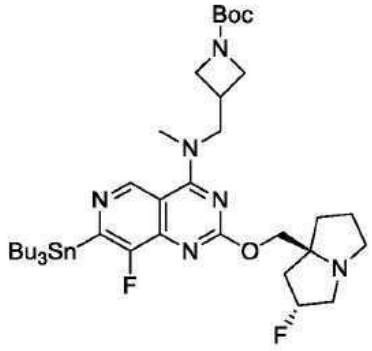
[2549] **방법 #2, 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-[[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]메틸]아제티딘-1-카복실레이트(7 g, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.826분, m/z = 415.1 $[M+H]^+$.



[2550]

[2551] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

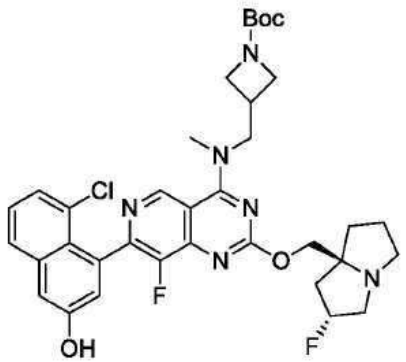
[2552] **방법 #2, 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 80-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(2 g, 44.12%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.35 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). LCMS Rt = 0.645분, m/z = 538.2 $[M+H]^+$.



[2553]

[2554] **단계 3: 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(트라이뷰틸스태닐)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

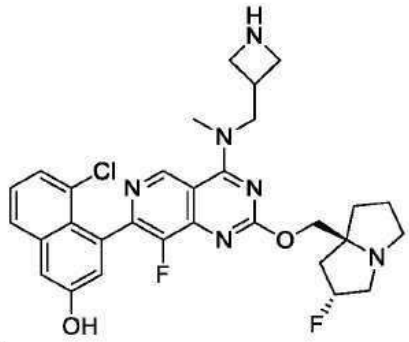
[2555] **방법 #3, 단계 5**와 유사한 방식으로 주석 시약 형성 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 80-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(트라이뷰틸스태닐)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(2.5 g, 84.90%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.437분, m/z = 794.4 $[M+H]^+$.



[2556]

[2557] **단계 4: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

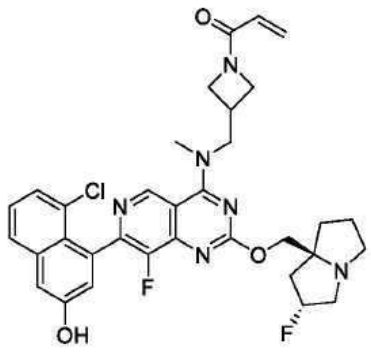
[2558] **방법 #3, 단계 6**과 유사한 방식으로 스틸(Stille) 반응을 준비하였다. 혼합물을 3시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(400 mg, 72%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt =0.686분, m/z = 680.3 $[M + H]^+$.



[2559]

[2560] **단계 5: 4-(4-((아제티딘-3-일메틸)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올**

[2561] **방법 #3, 단계 7**과 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 4-(4-((아제티딘-3-일메틸)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-5-클로로나프탈렌-2-올(200 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.549분, m/z = 580.2 $[M + H]^+$.

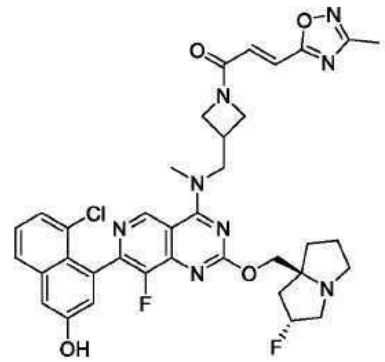


[2562]

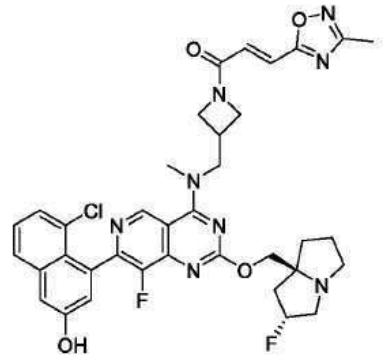
[2563] **단계 6: 1-(3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2564] **방법 #3, 단계 8**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 1-(3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(9.71 mg, 8.22%)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.24 (m, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 1.5, 9.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.34 (br t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 6H), 3.85 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 5H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 3H), 1.86 (br d, *J* = 3.0 Hz, 3H).. LCMS Rt = 0.948분, m/z = 634.2 $[M + H]^+$.

[2565] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 0.948분, ESI+ 실측치 [M+H] = 634.2.

[2566] 

[2567] **실시예 98(방법 3): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

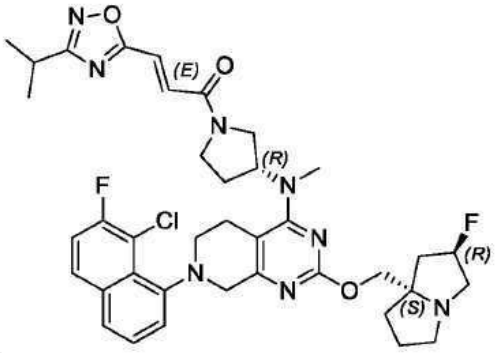
[2568] 

[2569] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

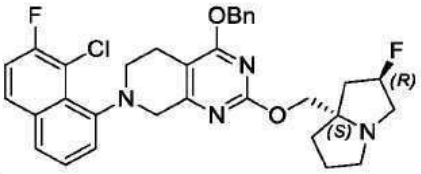
[2570] **방법 #3, 단계 8**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(4.27 mg, 5.91%, 포메이트 염)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ 9.22 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.59 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.46 (br t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 3.95 (m, 6H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.12 (br s, 3H), 3.04 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m,

3H), 2.02 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 4H). LCMS Rt = 2.823분, m/z =716.2 $[M + H]^+$.

[2571] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.823분, ESI+ 실측치 [M+H] = 716.2.

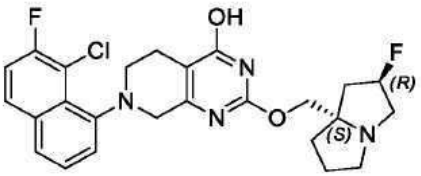
[2572] 

[2573] **실시예 99(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2574] 

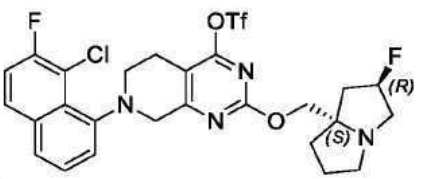
[2575] **단계 1: 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

[2576] **방법 #4, 단계 6**과 유사한 방식으로 부흐발트 반응을 준비하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 80-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(530 mg, 21.96%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.007분, m/z = 576.2 $[M + H]^+$.

[2577] 

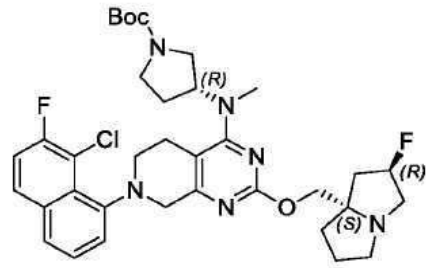
[2578] **단계 2: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올**

[2579] **방법 #4, 단계 7**과 유사한 방식으로 수소화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(340 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.776분, m/z =486.2 $[M + H]^+$.

[2580] 

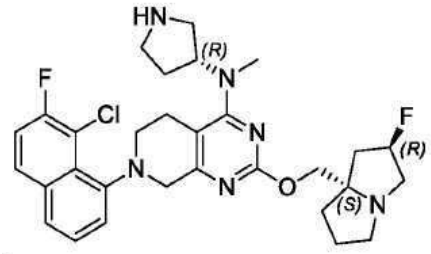
[2581] **단계 3: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

[2582] **방법 #4, 단계 8**과 유사한 방식으로 설폰일화 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(400 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.925분, m/z = 618.1 $[M + H]^+$.

[2583] 

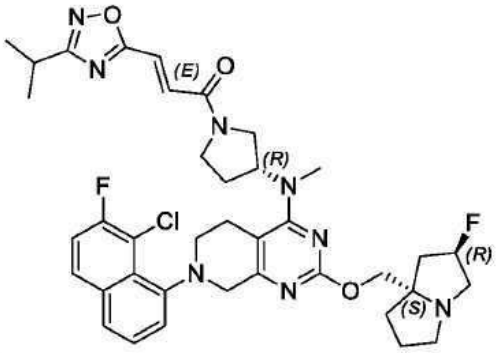
[2584] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2585] **방법 #4, 단계 9**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160 mg, 36.15%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 적색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.784분, m/z = 668.3 $[M + H]^+$.

[2586] 

[2587] **단계 5: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[2588] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc 반응의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.585분, m/z = 568.3 $[M + H]^+$.

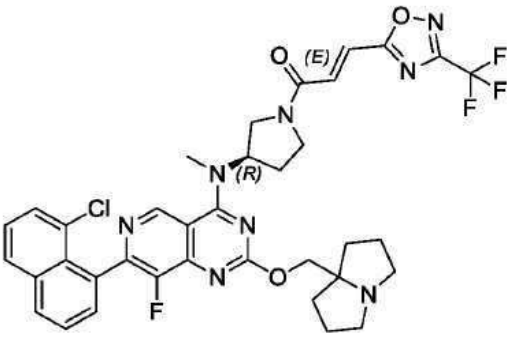


[2589]

[2590] **단계 6: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

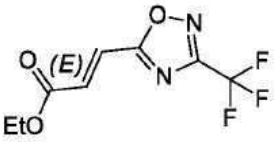
[2591] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(23.48 mg, 22.71%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.72 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 5H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 4H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 6H). LCMS Rt = 3.572분, m/z = 732.3 $[M + H]^+$.

[2592] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 3.572분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.



[2593]

[2594] **실시예 100(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

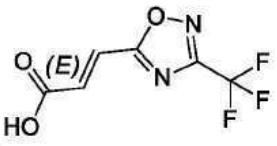


[2595]

[2596] **단계 1: (*E*)-에틸 3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2597] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-(트라이플루오로메틸)-

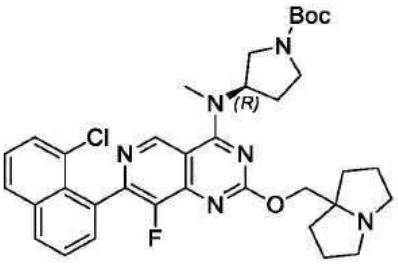
1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(700 mg, 37.96%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.46 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).



[2598]

[2599] **단계 2: (*E*)-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

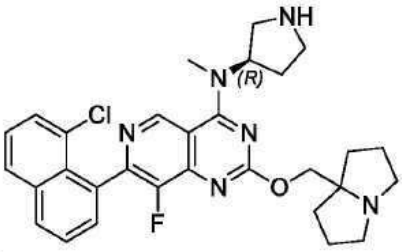
[2600] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 염산(1 M, 1 mL)으로 퀜칭하고 pH 2까지 조정한 후 다이클로로메테인(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(500 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.449분, m/z = 208.0 $[M + H]^+$.



[2601]

[2602] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

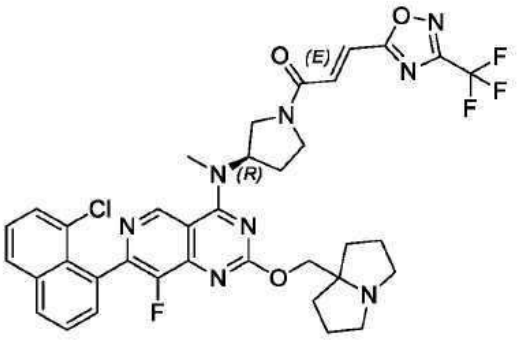
[2603] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 80-100% 메탄올)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(840 mg, 46.21%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.725분, m/z = 646.3 $[M + H]^+$.



[2604]

[2605] **단계 4: (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[2606] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc 반응의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(90 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.568분, m/z = 546.2 $[M + H]^+$.

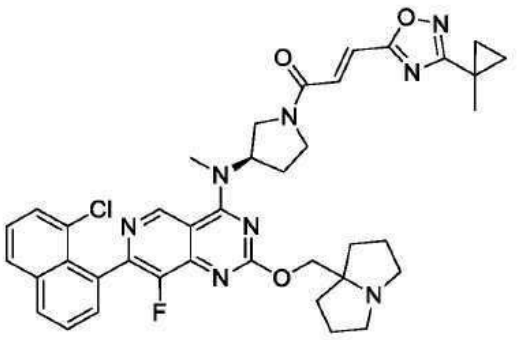


[2607]

[2608] **단계 5: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

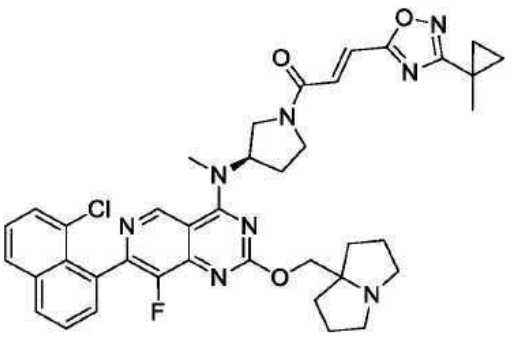
[2609] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(46.25 mg, 40.47%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 4H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (br dd, J = 8.4, 15.6 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 2H). LCMS Rt = 3.103분, m/z = 736.2 [M + H]+.

[2610] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.103분, ESI+ 실측치 [M+H] = 736.2.



[2611]

[2612] **실시예 101(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

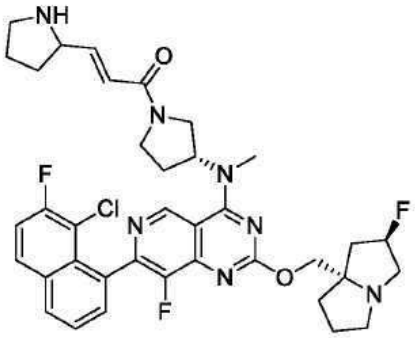


[2613]

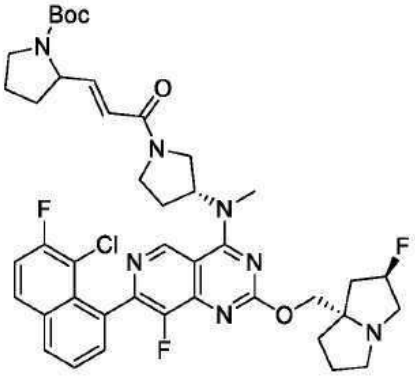
[2614] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2615] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(11.87 mg, 10.40%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.43 (td, *J* = 7.7, 15.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H). LCMS Rt = 2.330분, m/z = 722.3 $[M + H]^+$.

[2616] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 2.330분, ESI+ 실측치 [M+H] = 722.3

[2617] 

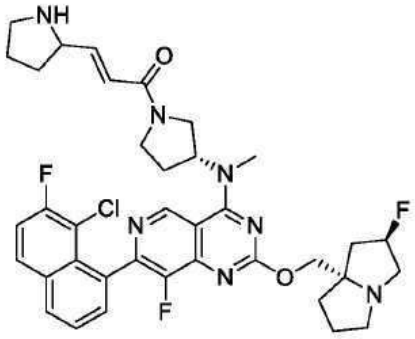
[2618] **실시예 102(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[2619] 

[2620] **단계 1: 삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2621] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(130 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음

단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.617분, m/z = 805.3 $[M + H]^+$.

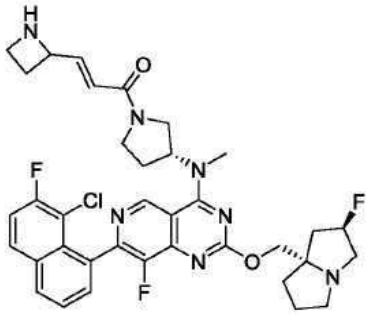


[2622]

[2623] **단계 2: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

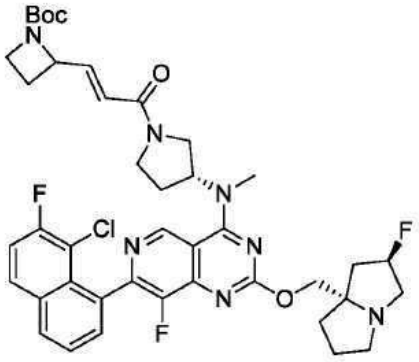
[2624] **방법 #8, 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(피롤리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(19.06 mg, 32.23%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.15 (m, 1H), 8.50 - 8.27 (m, 1H), 8.14 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.07 (br dd, J = 5.7, 8.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (br t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 5.46 - 5.21 (m, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 3.35 - 3.17 (m, 4H), 3.10 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.23 - 2.00 (m, 5H), 1.95 - 1.71 (m, 3H). LCMS Rt = 1.974분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[2625] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.974분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[2626]

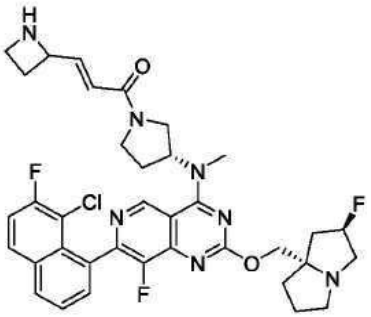
[2627] **실시예 103(방법 8): (*E*)-3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[2628]

[2629] **단계 1: 삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[2630] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.858분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.

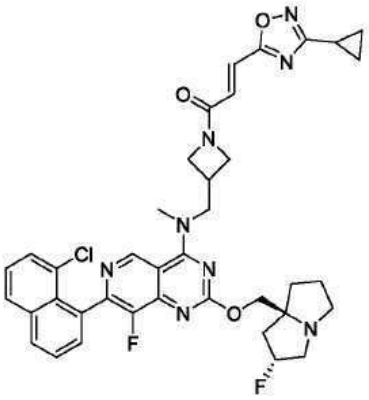


[2631]

[2632] **단계 2: (*E*)-3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

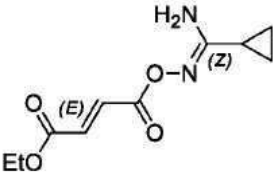
[2633] **방법 #8, 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.72 mg, 24.54%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (s, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 2.9, 5.4, 15.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 10.3, 14.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.18 (m, 2H), 4.49 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.47 (m, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.11 (br d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H). LCMS Rt = 2.767분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

[2634] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.767분, ESI+ 실측치 [M+H] = 691.3.



[2635]

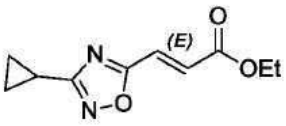
[2636] **실시예 104(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2637]

[2638] **단계 1: (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(사이클로프로필)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

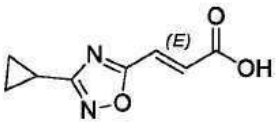
[2639] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(사이클로프로필)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(9 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.539분, m/z = 226.1 $[M + H]^+$.



[2640]

[2641] **단계 2: (*E*)-에틸 3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

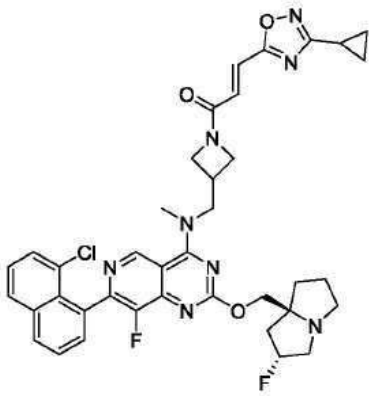
[2642] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(5.6 g, 67.61%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.709분, m/z = 208.1 $[M + H]^+$.



[2643]

[2644] **단계 3: (*E*)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2645] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔산(1.5 g, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.51 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 4H).

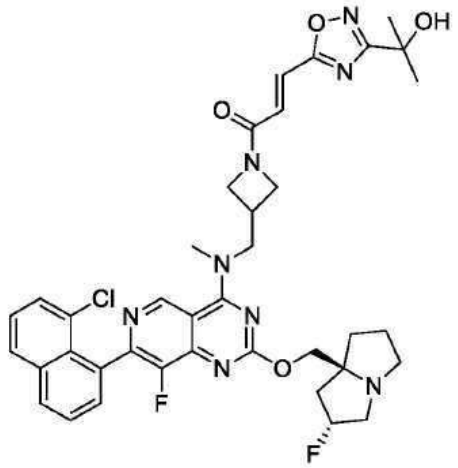


[2646]

[2647] **단계 4: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

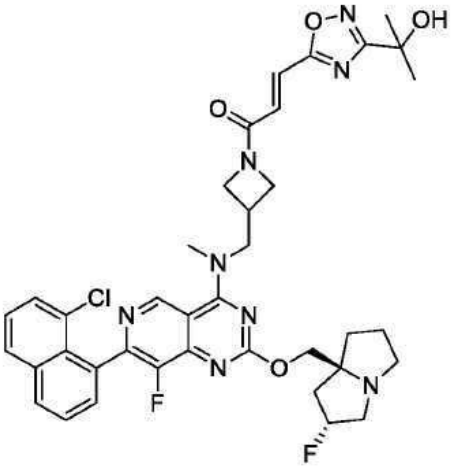
[2648] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(32.23 mg, 14.80%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 6H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 1H), 1.11 (dd, J = 2.8, 8.3 Hz, 2H), 1.01 - 0.97 (m, 2H). LCMS Rt =3.139분, m/z =726.3 $[M + H]^+$.

[2649] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.139분, ESI+ 실측치 [M+H] = 726.3.



[2650]

[2651] **실시예 105(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

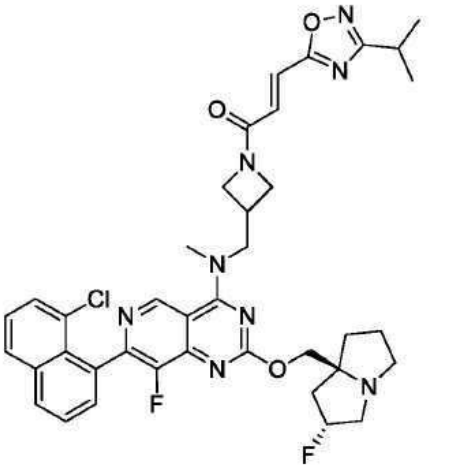


[2652]

[2653] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

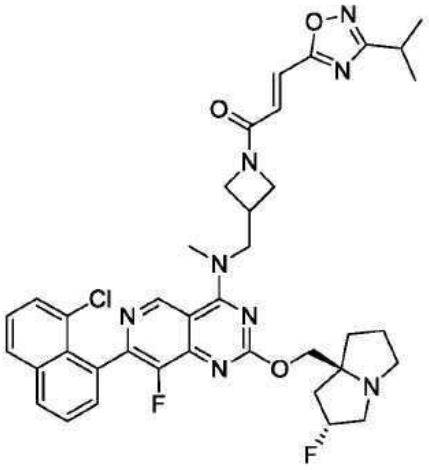
[2654] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-55%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(33.47 mg, 9.99%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H). LCMS Rt = 2.905분, m/z = 744.3 $[M + H]^+$.

[2655] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.905분, ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3.



[2656]

[2657] **실시예 106(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

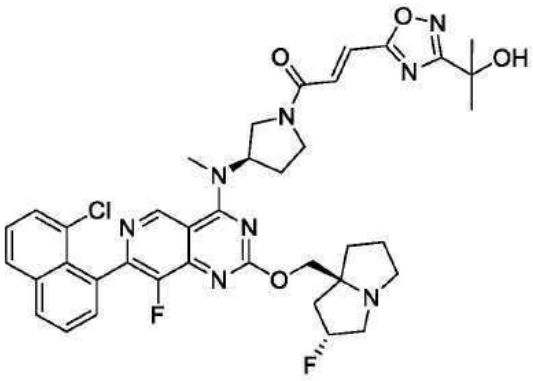


[2658]

[2659] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

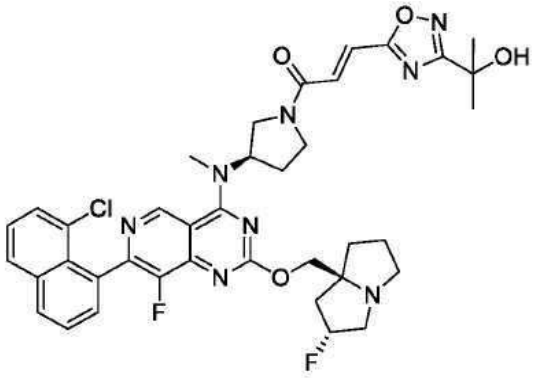
[2660] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(43.24 mg, 19.89%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 6H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (br s, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.15 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.11 (br s, 1H), 2.07 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.05 (br dd, J = 1.9, 4.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS Rt = 3.208분, m/z = 728.3 $[M+H]^+$.

[2661] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.208분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[2662]

[2663] **실시예 107(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

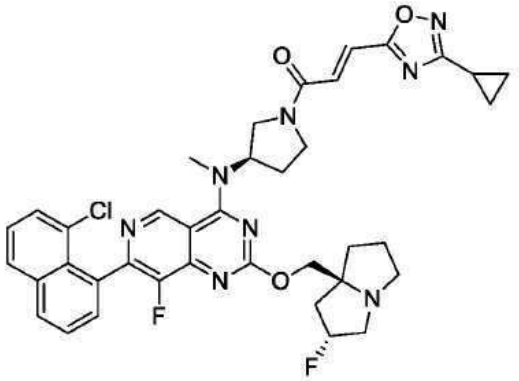


[2664]

[2665] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

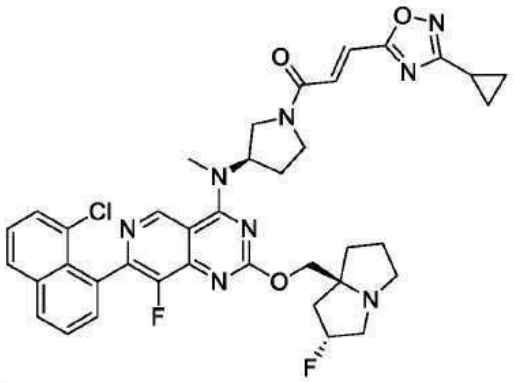
[2666] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(15.78 mg, 14.98%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J= 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 3H), 5.46 - 5.15 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.58 (d,J= 7.6 Hz, 6H). LCMS Rt = 2.799분, m/z = 744.3 $[M + H]^+$.

[2667] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.799분. ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3.



[2668]

[2669] **실시예 108(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

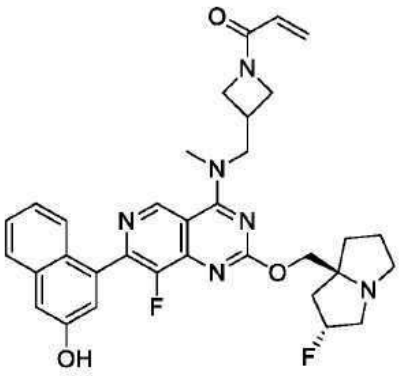


[2670]

[2671] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2672] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(47.77 mg, 45.73%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (d,J= 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d,J= 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.04 - 0.93 (m, 2H). LCMS Rt = 2.241분, m/z = 726.3 $[M + H]^+$.

[2673] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.241분. ESI+ 실측치 [M+H] = 726.3.



[2674]

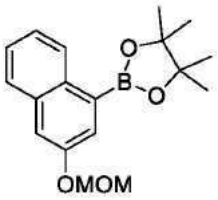
[2675] **실시예 109(방법 2): 1-(3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[2676]

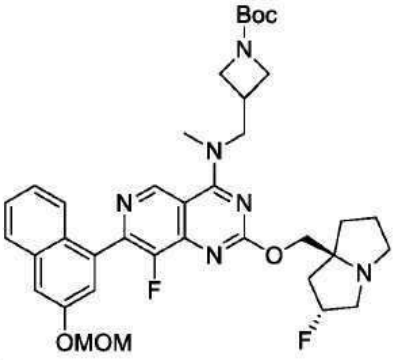
[2677] **단계 1: 1-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[2678] **방법 #2, 단계 1**과 유사한 방식으로 MOM 보호 반응을 준비하였고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 1-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌(9 g, 93.95 %)을 적색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.913분, m/z = 266.0 $[M + H]^+$.

[2679] 

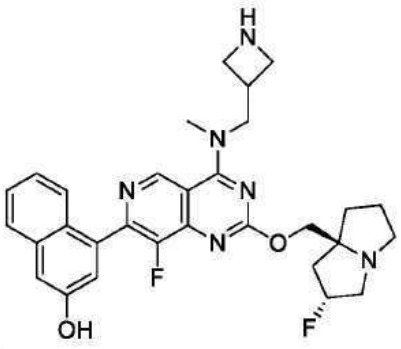
[2680] **단계 2: 2-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

[2681] **방법 #2, 단계 2**와 유사한 방식으로 붕산염 형성 반응을 준비하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 250 * 100 mm 10 u; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 65%-95%, 20분)로 정제하여 2-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(5 g, 85.02%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.929분, m/z = 314.2 $[M + H]^+$.

[2682] 

[2683] **단계 3: 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

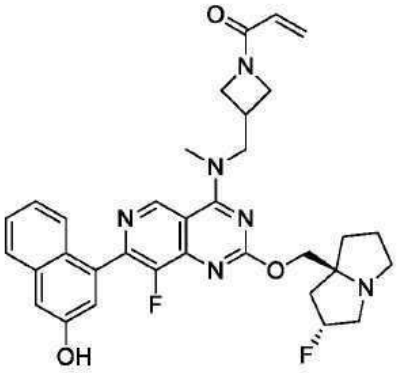
[2684] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-65%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(320 mg, 42.86%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.717분, m/z = 690.3 $[M + H]^+$.

[2685] 

[2686] **단계 4: 4-(4-((아제티딘-3-일메틸)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올**

[2687] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 탈-Boc 및 MOM 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 4-(4-((아

제티딘-3-일메틸)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.529분, m/z = 546.3 $[M + H]^+$.

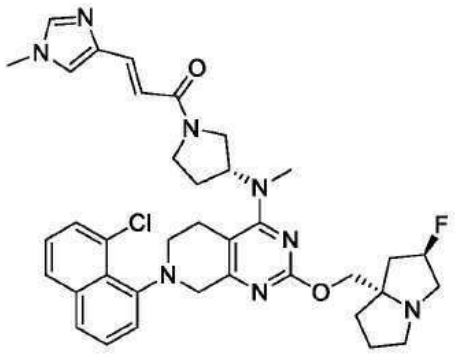


[2688]

[2689] **단계 5: 1-(3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

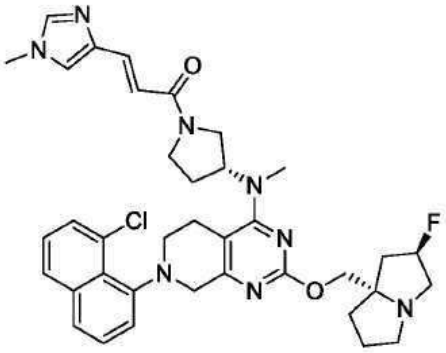
[2690] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 1-(3-(((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.32 mg, 12.59%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.39 - 6.24 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 6H), 3.89 (br dd, J = 5.8, 9.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 4H). LCMS Rt = 2.669분, m/z = 600.3 $[M + H]^+$.

[2691] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.669분, ESI+ 실측치 [M+H] = 600.3.



[2692]

[2693] **실시예 110(방법 9): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온**

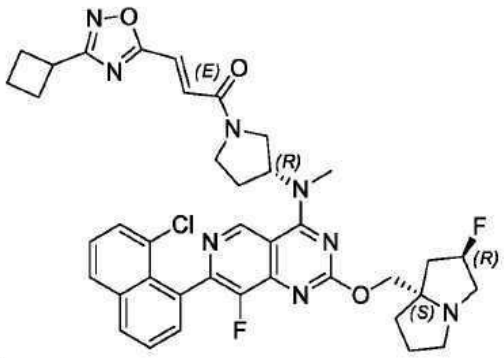


[2694]

[2695] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온**

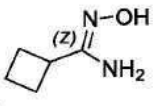
[2696] **방법 #9, 단계 9**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온(23.62 mg, 22.52%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 4H), 3.02 - 2.94 (m, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 3H). LCMS Rt = 2.033분, m/z = 684.3 $[M + H]^+$.

[2697] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.033분, ESI+ 실측치 [M+H] = 684.3.



[2698]

[2699] **실시예 111(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

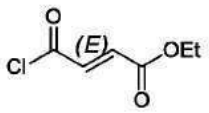


[2700]

[2701] **단계 1: (*Z*)-*N*'-하이드록시사이클로뷰테인카복스이미드아마이드**

[2702] **방법 #1, 단계 1**과 유사한 방식으로 하이드록실이미드아마이드 형성 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하

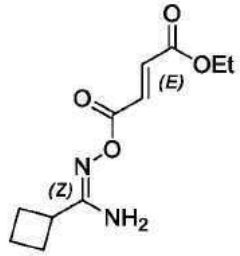
에 농축 건조시켜 (*Z*)-*N*-하이드록시사이클로뷰테인카복스이미드아마이드(5.8 g, 미정제)를 백색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 8.93 - 8.69 (m, 1H), 5.36 - 5.06 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H) 1.76 - 1.65 (m, 1H).



[2703]

[2704] **단계 2: (*E*)-에틸 4-클로로-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

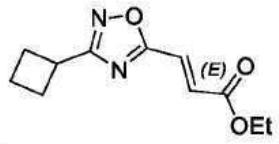
[2705] 다이클로로메테인(90 mL) 중 (*E*)-4-에톡시-4-옥소-뷰트-2-엔산(9.5 g, 65.92 mmol) 및 아이메틸폼알데하이드(481.80 mg, 6.59 mmol)의 혼합물에 옥살릴 다이클로라이드(10.04 g, 79.10 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*E*)-에틸 4-클로로-4-옥소뷰트-2-에노에이트(10 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2706]

[2707] **단계 3: (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(사이클로뷰틸)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

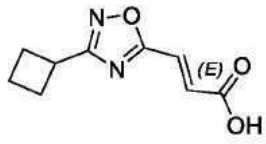
[2708] 다이옥세인(50 mL) 중 (*Z*)-*N*-하이드록시사이클로뷰테인카복스이미드아마이드(5.8 g, 50.81 mmol) 및 탄산 포타슘(10.53 g, 76.22 mmol)의 혼합물에 에틸 (*E*)-에틸 4-클로로-4-옥소뷰트-2-에노에이트(9.91 g, 60.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 30분 동안 20 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(사이클로뷰틸)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(11.9 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.425분, m/z = 240.1 $[M + H]^+$.



[2709]

[2710] **단계 4: (*E*)-에틸 3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2711] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-에틸 3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(5.3 g, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.583분, m/z = 222.1 $[M + H]^+$.

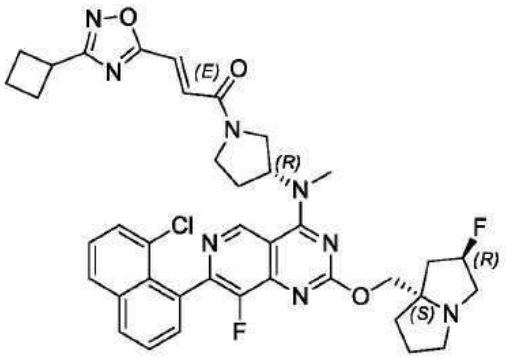


[2712]

[2713] **단계 5: (*E*)-3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2714] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex

Luna C18 200 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 24%-54%, 10분)로 정제하여 (*E*)-3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(240 mg, 5.18%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.237분, m/z = 194.1 $[M + H]^+$.

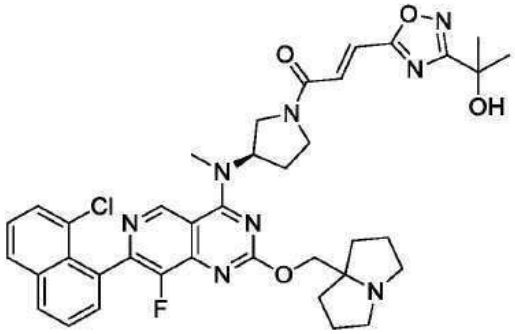


[2715]

[2716] **단계 6: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

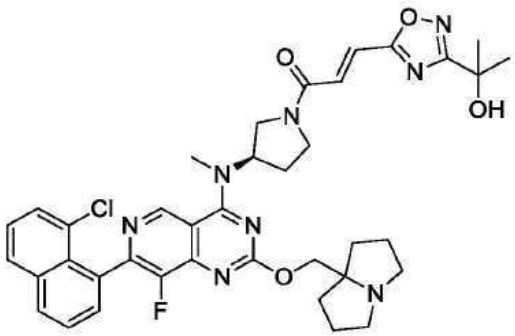
[2717] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로뷰틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(23.48 mg, 16.71%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 5.49 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 6H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.93 - 1.81 (m, 3H). LCMS Rt = 3.298분, m/z = 740.3 $[M + H]^+$.

[2718] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.298분, ESI+ 실측치 [M+H] = 740.3.



[2719]

[2720] **실시예 112(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

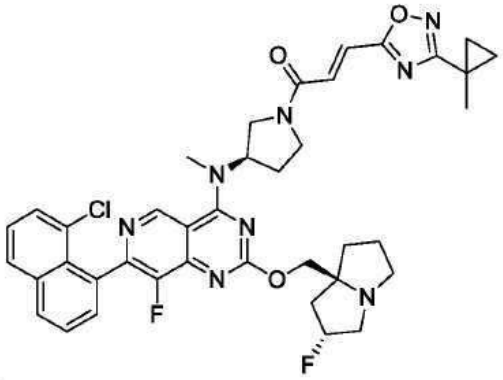


[2721]

[2722] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

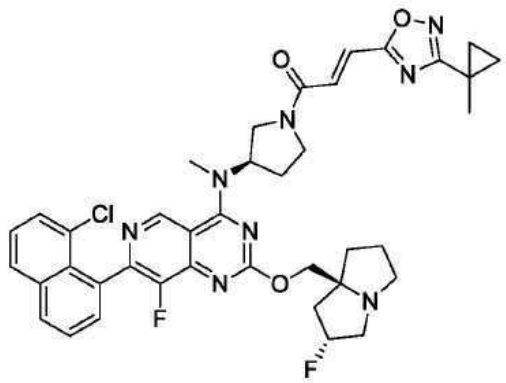
[2723] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(20.59 mg, 18.00%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.52 - 5.27 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 8H). LCMS Rt = 2.699분, m/z = 726.3 $[M + H]^+$.

[2724] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.699분, ESI+ 실측치 [M+H] = 726.3.



[2725]

[2726] **실시예 113(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

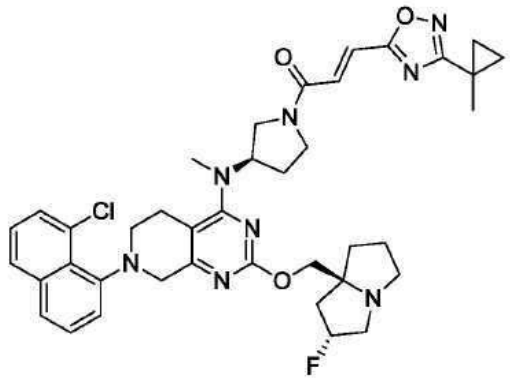


[2727]

[2728] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

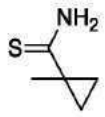
[2729] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(54.34 mg, 39.53%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.14 (d,J= 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d,J= 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 2H), 5.50 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (br d,J= 3.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.43 (br d,J= 6.1 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.51 (d,J= 8.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 2H). LCMS Rt = 3.306분, m/z = 740.3 $[M + H]^+$.

[2730] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.306분. ESI+ 실측치 [M+H] = 740.3.



[2731]

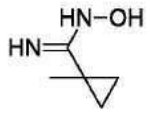
[2732] **실시예 114(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2733]

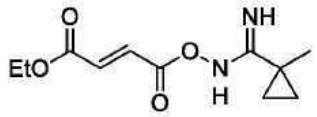
[2734] **단계 1: 1-메틸사이클로프로페인카보싸이오아마이드**

[2735] **방법 #5, 단계 2**와 유사한 방식으로 설파마이드 형성 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50% 아세트산 에틸)로 정제하여 1-메틸사이클로프로페인카보싸이오아마이드(1.8 g, 77.45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 9.43 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 5H), 0.74 (q, J = 3.6 Hz, 2H).

[2736] 

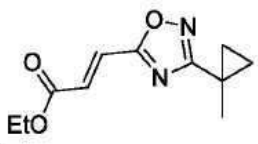
[2737] **단계 2: *N*-하이드록시-1-메틸사이클로프로페인카복스이미드아마이드**

[2738] **방법 #5, 단계 3**과 유사한 방식으로 하이드록실이미드아마이드 형성 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 40% 아세트산 에틸)로 정제하여 *N*-하이드록시-1-메틸-사이클로프로페인카복스아미딘(1.53 g, 85.78%)을 황색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 8.98 - 8.81 (m, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 2H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 0.81 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.50 - 0.34 (m, 2H).

[2739] 

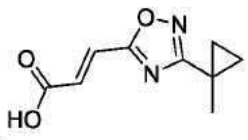
[2740] **단계 3: (*E*)-에틸 4-((1-메틸사이클로프로페인카복스이미드아미도)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[2741] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 30% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 4-((1-메틸사이클로프로페인카복스이미드아미도)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(1.85 g, 57.45%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.630분, m/z = 240.1 $[M + H]^+$.

[2742] 

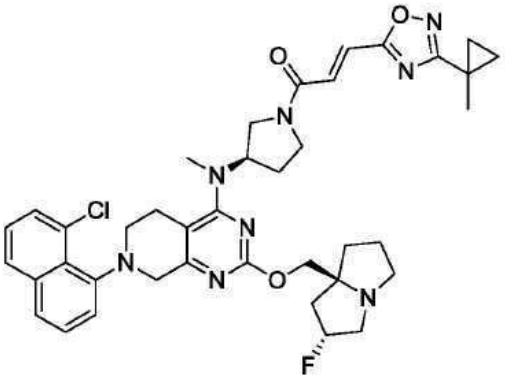
[2743] **단계 4: (*E*)-에틸 3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2744] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(1.2 g, 70.12%)를 황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.820분, m/z = 222.1 $[M + H]^+$.

[2745] 

[2746] **단계 5: (*E*)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2747] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(800 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.638분, m/z = 194.1 $[M + H]^+$.

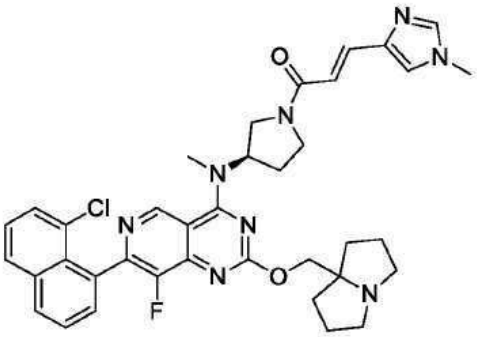


[2748]

[2749] **단계 6: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

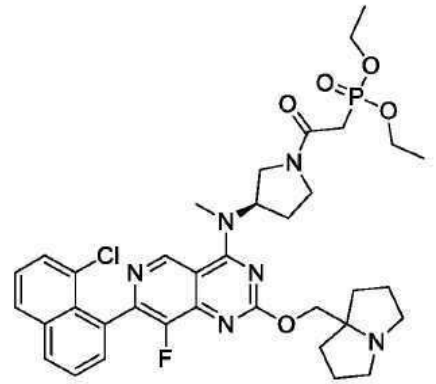
[2750] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 60%-90%, 10분)로 정제하여
(*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(29.72 mg, 25.02%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.95 (br d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.62 (br d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (br dd, J = 3.9, 11.6 Hz, 4H), 3.03 - 2.97 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.63 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.51 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H). LCMS Rt = 3.500분, m/z = 726.3 $[M + H]^+$.

[2751] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 3.500분, ESI+ 실측치 [M+H] = 726.3.



[2752]

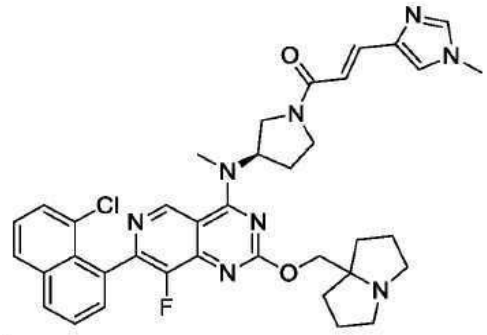
[2753] **실시예 115(방법 8): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[2754]

[2755] **단계 1: (*R*)-다이에틸 (2-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

[2756] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*)-다이에틸 (2-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(90 mg, 96.99%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.755분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$.

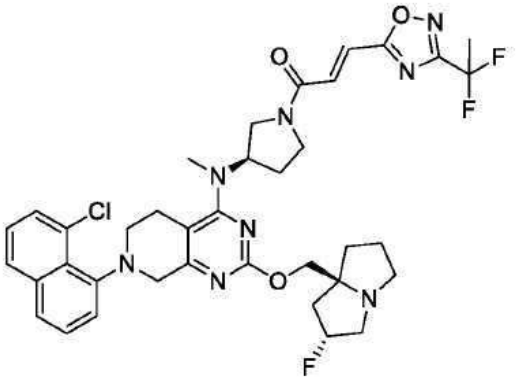


[2757]

[2758] **단계 2: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온**

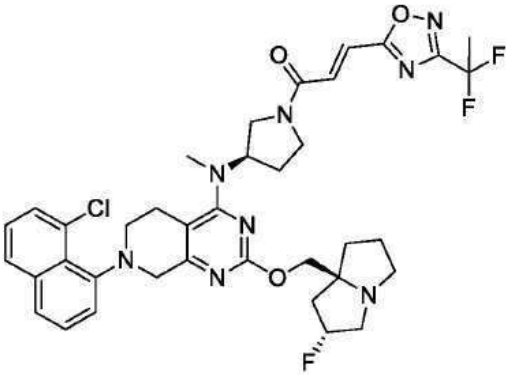
[2759] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온(42.71 mg, 65.23%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.6, 15.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.65 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 5H), 1.66 - 1.56 (m, 2H). LCMS Rt = 2.438분, m/z = 680.3 $[M + H]^+$.

[2760] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.438분, ESI+ 실측치 [M+H] = 680.3.



[2761]

[2762] **실시예 116(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

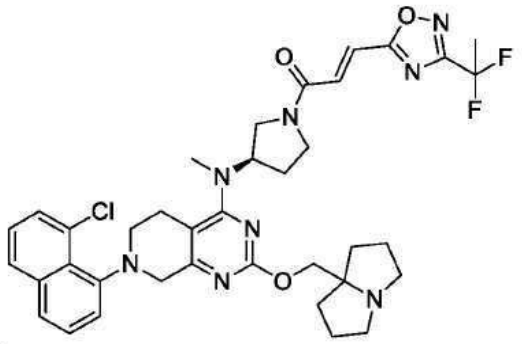


[2763]

[2764] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

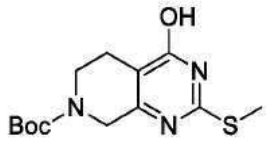
[2765] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-아세토나이트릴]; B%: 55%-90%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(39.75 mg, 38.45%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.30 - 3.12 (m, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 3H). LCMS Rt = 3.399분, m/z = 736.3 $[M + H]^+$.

[2766] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 3.399분, ESI+ 실측치 [M+H] = 736.3.



[2767]

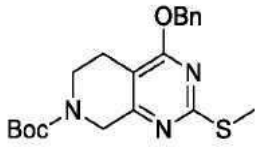
[2768] **실시예 117(방법 4-마스터): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)--(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2769]

[2770] **단계 1: 삼차-뷰틸 4-하이드록시-2-(메틸싸이오)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트**

[2771] 메탄올(1.5 L) 중 1-삼차-뷰틸 4-에틸 3-옥소피페리딘-1,4-다이카복실레이트(100 g, 368.58 mmol)의 용액에 메톡시화 소듐(99.55 g, 1.84 mol) 및 2-메틸아이소싸이오유레아(124.88 g, 667.02 mmol, 설페이트 염)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 25 ℃에서 교반한 후 2.0 M의 염산으로 퀜칭하고 진공하에 농축 건조시켜 메탄올을 제거하였다. 수성층을 물(1 L)로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하고 에탄올(200 mL)로 세척하여 삼차-뷰틸 4-하이드록시-2-(메틸싸이오)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(184 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.56 (br s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 0.553분, m/z = 297.1 [M + H]+.



[2772]

[2773] **단계 2: 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트**

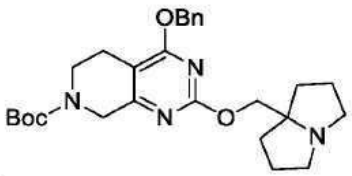
[2774] 톨루엔(1.2 L) 중 삼차-뷰틸 4-하이드록시-2-(메틸싸이오)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(92 g, 309.38 mmol)의 용액에 아르젠티오옥시카보닐옥시실버(argentiooxycarbonyloxysilver)(93.84 g, 340.31 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠(63.50 g, 371.25 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 생성된 점성 덩어리를 물(1 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(1 L)의 (10:1) 혼합물로 희석하였고 생성된 침전물을 여과하여 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(93 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 3.64 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LCMS Rt = 0.769분, m/z = 387.2 [M + H]+.



[2775]

[2776] **단계 3: 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(메틸설폰일)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트**

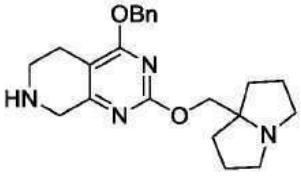
[2777] 다이클로로메테인(1 L) 중삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(75 g, 193.55 mmol)의 용액에 메틸 3-클로로벤조퍼옥소에이트(110.02 g, 541.94 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산 소듐 용액(1 L)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조생성물을 석유 에터:아세트산 에틸(1 L)의 (10:1) 혼합물로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하고 석유 에터:아세트산 에틸(500 mL)의 (10:1) 혼합물로 세척하여 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(메틸설폰일)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(75 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.70 (br t, J=5.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.78 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 0.675분, m/z = 419.2 [M + H]+.



[2778]

[2779] **단계 4: 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트**

[2780] 톨루엔(300 mL)에서 -10 ℃까지 냉각된 (헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(30 g, 212.45 mmol)의 용액에 삼차-뷰톡시화 소듐(15.31 g, 159.34 mmol)을 첨가하였고, 톨루엔(500 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-(메틸설폰일)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(44.56 g, 106.23 mmol)의 용액을 -10 ℃에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 추가로 10분 동안 -10 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(1 L)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 4-(벤질옥시)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-카복실레이트(54.33 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.99 (td, J=5.4, 10.4 Hz, 2H), 2.52 (br dd, J=3.1, 6.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.54 (td, J=7.6, 12.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H). LCMS Rt = 0.586분, m/z = 480.3 [M + H]+.

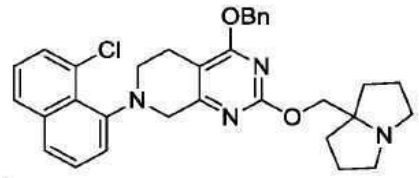


[2781]

[2782] **단계 5: 4-(벤질옥시)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

[2783] 염산/아세트산 에틸(4 M, 600 mL) 중 삼차-뷰틸 4-벤질옥시-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일메톡시)-6,8-다이하이드로-5*H*-피리도[3,4-*d*]피리미딘-7-카복실레이트(54 g, 112.36 mmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 포화 탄산 소듐 용액(300 mL)으로 0 ℃에서 희

석하고 다이클로로메테인: 아이소프로판올(3 x 300 mL)의 10:1 혼합물로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-(벤질옥시)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(40 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 4H), 2.00 - 1.55 (m, 8H). LCMS Rt = 0.413분, m/z = 380.2 [M + H]+.

[2784] 

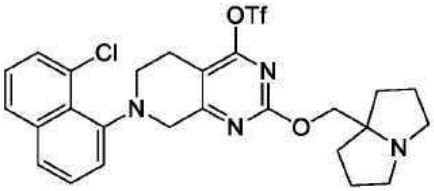
[2785] **단계 6: 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

[2786] 톨루엔(500 mL) 중 4-(벤질옥시)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(38.78 g, 101.92 mmol), 1-브로모-8-클로로나프탈렌(44.31 g, 183.46 mmol), (1*E*,4*E*)-1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온;팔라듐(9.33 g, 10.19 mmol), 다이사이클로헥실-[2-(2,6-다이아이소프로폭시페닐)페닐]포스페인(9.51 g, 20.38 mmol) 및 탄산 세슘(132.83 g, 407.69 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조생성물을 물(1 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(42.55 g, 77.15%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.670분, m/z = 540.2 [M + H]+.

[2787] 

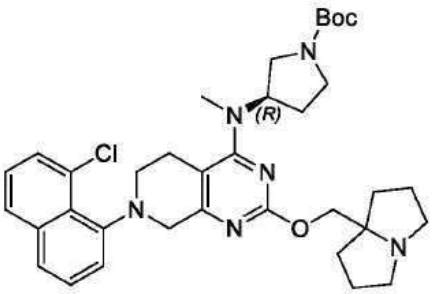
[2788] **단계 7: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올**

[2789] 트라이플루오로아세트산(500 mL) 중 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(41 g, 75.77 mmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조생성물을 포화 탄산 소듐 용액(300 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(45 g, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=0.9, 7.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 3H), 2.14 - 1.67 (m, 10H). LCMS Rt = 0.557분, m/z = 450.2 [M + H]+.

[2790] 

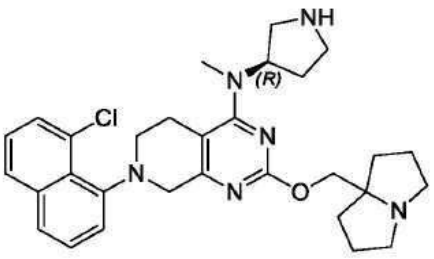
[2791] **단계 8: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

[2792] 다이클로로메테인(450 mL) 중 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(1 g, 2.22 mmol) 및 트라이에틸아민(1.35 g, 13.30 mmol)의 용액에 다이클로로메테인(50 mL) 중 트라이플루오로메틸설폰일 트라이플루오로메테인설포네이트(1.56 g, 5.54 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(1.2 g, 미정제)를 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.788분, m/z = 582.1 [M + H]+.

[2793] 

[2794] **단계 9: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

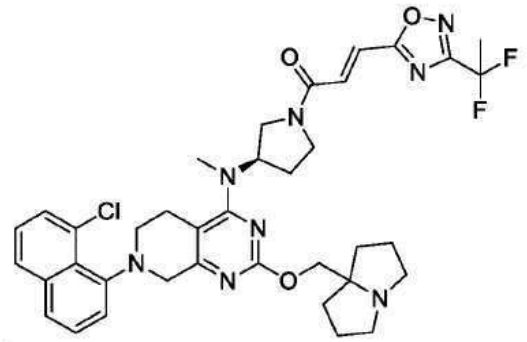
[2795] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(5 mL) 중 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(2.59 g, 4.44 mmol), *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(2.87 g, 22.21 mmol)의 용액에 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.78 g, 8.88 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2 g, 71.10%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.659분, m/z = 632.3 [M + H]+.

[2796] 

[2797] **단계 10: (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[2798] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 조생성물을 역상 HPLC(Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%:

5%-45%, 8분)로 정제하여 (*R*)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(220 mg, 35.88%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.722분, m/z = 532.3 $[M + H]^+$.

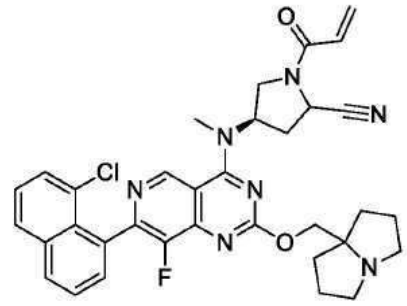


[2799]

[2800] **단계 11: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)--(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

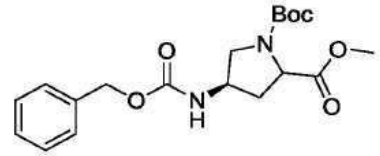
[2801] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(31.95 mg, 26.92%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.65 (m, 3H), 3.60 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 5H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 2H). LCMS Rt = 2.361분, m/z = 718.3 [M + H]+.

[2802] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.361분, ESI+ 실측치 [M+H] = 718.3.



[2803]

[2804] **실시예 118(방법 6): (4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-카보나이트릴**

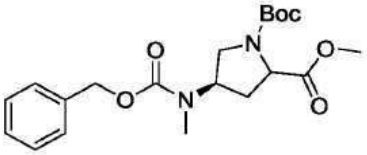


[2805]

[2806] **단계 1: (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트**

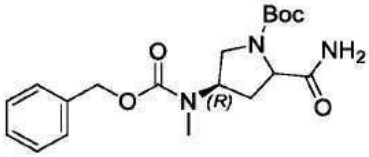
[2807] 테트라하이드로퓨란(90 mL) 및 물(30 mL) 중 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-아미노피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(9.6 g, 39.30 mmol)의 용액에 탄산 소듐(83.30 g, 785.97 mmol) 및 벤질 카보노클로리데이트(8.04 g, 47.16

mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(70 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(13 g, 87.42%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼 -d) δ 7.34 - 7.21 (m, 5H), 5.09 - 4.96 (m, 2H), 4.37 - 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 3.52 - 3.15 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.28 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.36 (br d, *J* = 17.8 Hz, 9H). LCMS Rt = 0.589분, m/z = 378.2 [M + H]$^+$.

[2808] 

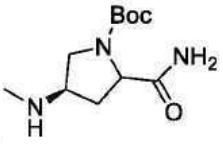
[2809] **단계 2: (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트**

[2810] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(100 mL) 중 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(13 g, 34.35 mmol)의 용액에 아이오딘화 메틸(24.38 g, 171.77 mmol) 및 수소화 소듐(2.75 g, 68.71 mmol, 60% 순도)을 0 ℃에서 첨가한 후 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(100 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(10 g, 74.17%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.34 - 7.22 (m, 5H), 5.15 - 5.00 (m, 2H), 4.95 - 4.58 (m, 1H), 4.40 - 4.07 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 3H), 3.37 - 3.19 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 9H). LCMS Rt = 0.607분, m/z = 392.2 [M + H]$^+$.

[2811] 

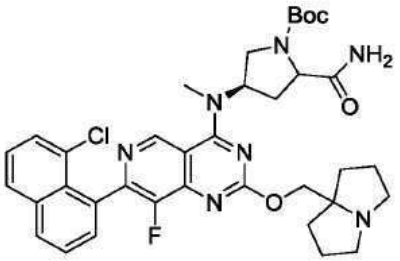
[2812] **단계 3: (4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트**

[2813] 수산화 암모늄(80 mL) 중 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(8 g, 20.39 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (4*R*)-삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 25.99%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.510분, m/z = 377.2 [M + H]$^+$.

[2814] 

[2815] **단계 4: (4*R*)-삼차-뷰틸 2-카바모일-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

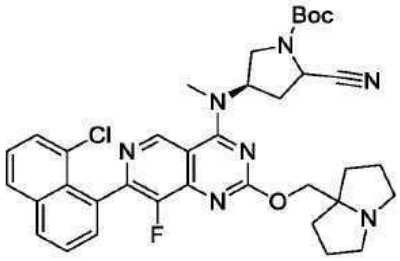
[2816] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 Cbz기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (4*R*)-삼차-뷰틸 2-카바모일-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.117분, m/z = 243.2 [M + H]$^+$.



[2817]

[2818] **단계 5: (4*R*)-삼차-뷰틸 2-카바모일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

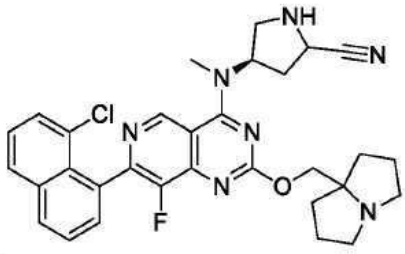
[2819] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 (4*R*)-삼차-뷰틸 2-카바모일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(310 mg, 46.58%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.806분, m/z = 689.3 $[M + H]^+$.



[2820]

[2821] **단계 6: (4*R*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-사이아노피롤리딘-1-카복실레이트**

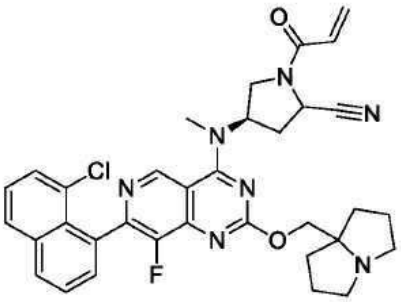
[2822] **방법 #6, 단계 11**과 유사한 방식으로 탈수 반응을 준비하였고, 혼합물을 진공 농축하여 (4*R*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-사이아노피롤리딘-1-카복실레이트(80 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 2.254분, m/z = 671.3 $[M + H]^+$.



[2823]

[2824] **단계 7: (4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-카보나이트릴**

[2825] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-카보나이트릴(70 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.748분, m/z = 571.2 $[M + H]^+$.

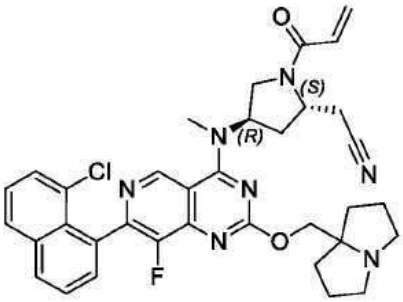


[2826]

[2827] **단계 8: (4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-카보나이트릴**

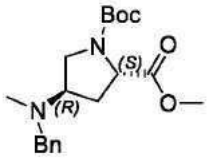
[2828] **방법 #6, 단계 13**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 (5.15 mg, 6.33%) 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.44 - 6.29 (m, 1H), 5.85 - 5.56 (m, 1H), 5.38 - 4.71 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 5H), 1.68 - 1.59 (m, 2H). LCMS Rt = 2.743분, m/z = 625.2 $[M + H]^+$.

[2829] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.743분, ESI+ 실측치 [M+H] = 625.2.



[2830]

[2831] **실시예 119(방법 6-마스터): 2-((2*S*,4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴**

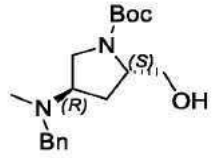


[2832]

[2833] **단계 1: (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(벤질(메틸)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트**

[2834] 메탄올(500 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-아미노피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(10 g, 40.94 mmol)의 용액에 아세트산(245.83 mg, 4.09 mmol), 소듐 사이아노보로하이드라이드(7.72 g, 40.94 mmol) 및 벤즈알데하이드(4.34 g, 40.94 mmol)를 첨가하였고, 반응물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 폼알데하이드(6.64 g, 81.87 mmol, 37% 순도)를 혼합물에 첨가한 후 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(벤질(메틸)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(10

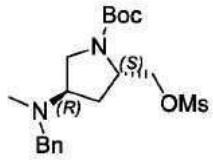
g, 70.11%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.452분, m/z = 348.2 $[M + H]^+$.



[2835]

[2836] **단계 2: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

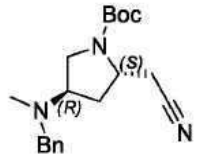
[2837] 테트라하이드로퓨란(500 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-(벤질(메틸)아미노)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(10 g, 28.70 mmol)의 용액에 수소화 리튬 알루미늄(2.18 g, 57.40 mmol)을 첨가하였고, 반응물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 황산 소듐 십수화물(1 g)로 0 ℃에서 퀜칭하고 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(9.5 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.959분, m/z = 320.2 $[M + H]^+$.



[2838]

[2839] **단계 3: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(((메틸설폰일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

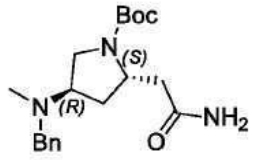
[2840] 다이클로로메테인(200 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(9.2 g, 28.71 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(5.81 g, 57.42 mmol) 및 메틸설폰일 메테인설포네이트(15.00 g, 86.14 mmol)를 첨가하였고, 반응물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 0 ℃에서 희석하고 다이클로로메테인(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(((메틸설폰일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.099분, m/z = 398.2 $[M + H]^+$.



[2841]

[2842] **단계 4: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

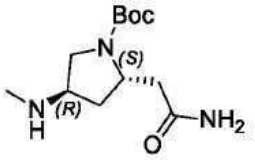
[2843] 다이메틸 설폭사이드(100 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(((메틸설폰일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(16 g, 40.15 mmol)의 용액에 사이안화 칼륨(18.26 g, 280.42 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0 ℃에서 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.553분, m/z = 329.2 $[M + H]^+$.



[2844]

[2845] **단계 5: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(벤질(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

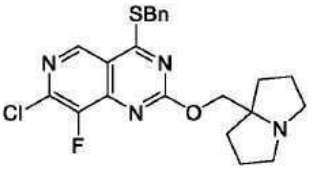
[2846] 다이메틸 설폭사이드(100 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-(벤질(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(8 g, 24.28 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(10.07 g, 72.85 mmol) 및 과산화 수소(34.86 g, 307.46 mmol)를 첨가하였고, 반응물을 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산 소듐(100 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna c18 250 mm * 100 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 5%-35%, 20분)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(벤질(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 44.62%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.577분, m/z = 347.2 $[M + H]^+$.



[2847]

[2848] **단계 6: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

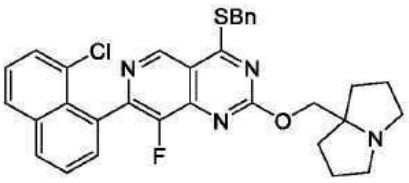
[2849] 메탄올(50 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(벤질(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.3 g, 4.98 mmol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 용액에 탄소상 팔라듐(50 mg, 10% 순도)을 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.06 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.880분, m/z = 257.2 $[M + H]^+$.



[2850]

[2851] **단계 7: 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

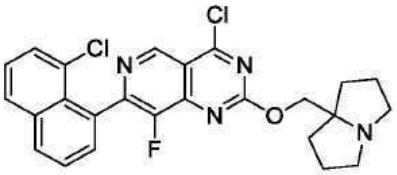
[2852] **방법 #1, 단계 5**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(10 g, 47.79%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.694분, m/z = 444.1 $[M + H]^+$.



[2853]

[2854] **단계 8: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

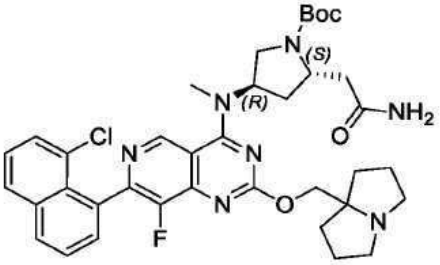
[2855] **방법 #1, 단계 6**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(4.5 g, 80.45%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.818분, m/z = 570.2 $[M + H]^+$.



[2856]

[2857] **단계 9: 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

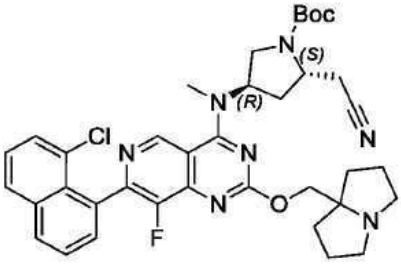
[2858] **방법 #1, 단계 7**과 유사한 방식으로 염소화 반응을 준비하였고, 혼합물을 황산 소듐으로 건조시켜 4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(400 mg, 미정제)을 황색 액체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.837분, m/z = 482.1 $[M + H]^+$.



[2859]

[2860] **단계 10: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

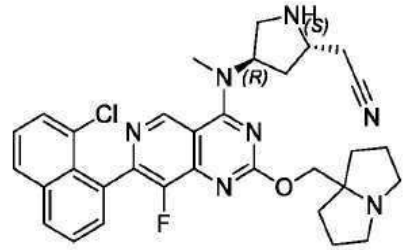
[2861] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 5%-50%, 8분)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(80 mg, 9.45%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.579분, m/z = 703.3 $[M + H]^+$.



[2862]

[2863] **단계 11: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**

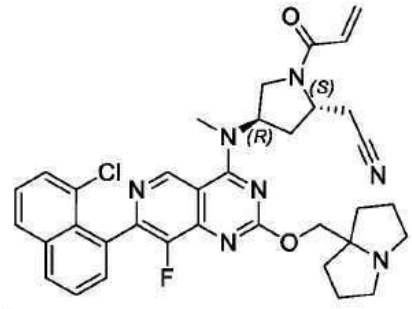
[2864] DCM(2 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(70 mg, 99.40 umol)의 용액에 Py(7.86 mg, 99.40 umol), 트라이플루오로아세트산A(104.38 mg, 497.00 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-(사이아노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(70 mg, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.776분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.



[2865]

[2866] **단계 12: 2-((2*S*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴**

[2867] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산 소듐(3 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 2-((2*S*,4*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴(60 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.665분, m/z = 585.2 $[M + H]^+$.

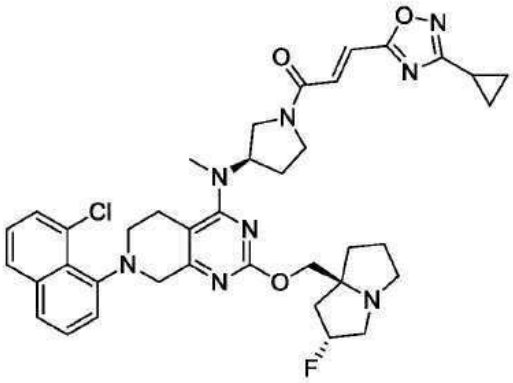


[2868]

[2869] **단계 13: 2-((2*S*,4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴**

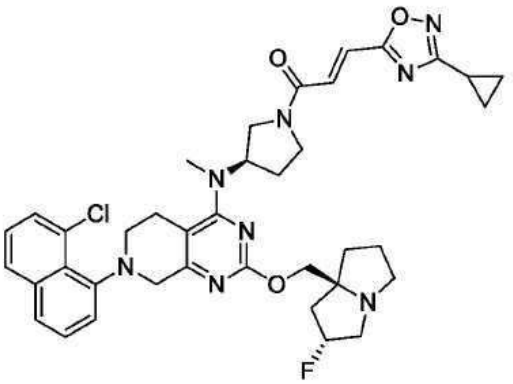
[2870] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 2-((2*S*,4*R*)-1-아크릴로일-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-2-일)아세토나이트릴(8.16 mg, 12.45%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 16.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 - 5.64 (m, 2H), 4.56 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 3.79 (ddd, J = 7.8, 10.6, 15.3 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.85 (br dd, J = 5.9, 11.6 Hz, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 2H). LCMS Rt = 2.710분, m/z = 639.3 $[M + H]^+$.

[2871] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.710분, ESI+ 실측치 [M+H] = 639.3.



[2872]

[2873] **실시예 120(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

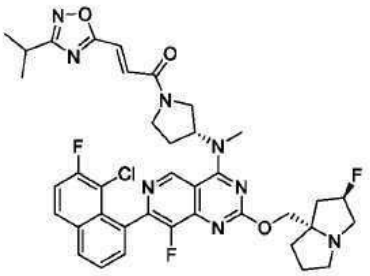


[2874]

[2875] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

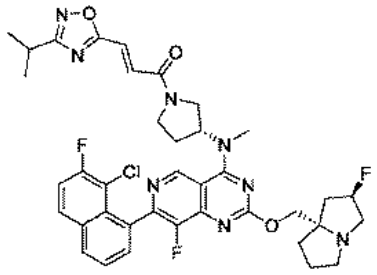
[2876] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여
(*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(14.87 mg, 17.50%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ = 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 4.3, 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 5.24 - 5.00 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.74 - 3.29 (m, 5H), 3.23 - 2.91 (m, 5H), 2.88 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.82 (m, 2H). LCMS Rt = 2.432분, m/z = 712.3 $[M+H]^{+}$.

[2877] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.432분, ESI+ 실측치 [M+H] = 712.3.



[2878]

[2879] **실시예 121(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

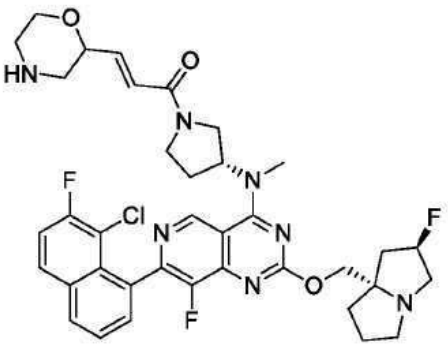


[2880]

[2881] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2882] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(22.78 mg, 19.75%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 5.48 - 5.14 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.19 - 2.98 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.50 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.32 (dd, J = 7.0, 8.6 Hz, 6H). LCMS Rt = 3.281분, m/z = 746.3 $[M + H]^+$.

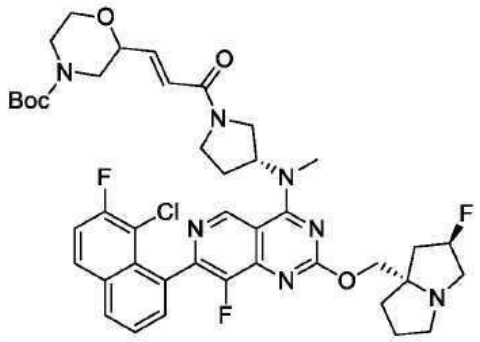
[2883] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.281분, ESI+ 실측치 [M+H] = 746.3.



[2884]

[2885] **실시예 122(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥**

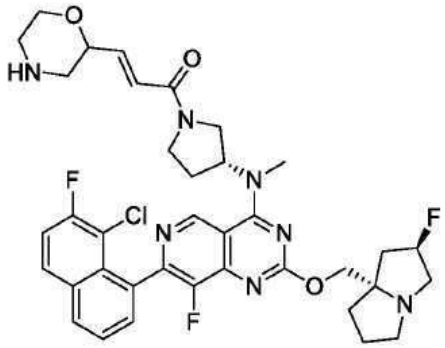
세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온



[2886]

[2887] **단계 1: 삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)모폴린-4-카복실레이트**

[2888] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)모폴린-4-카복실레이트(40 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.724분, m/z = 821.3 $[M + H]^+$.

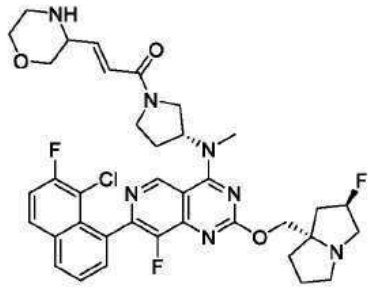


[2889]

[2890] **단계 2: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

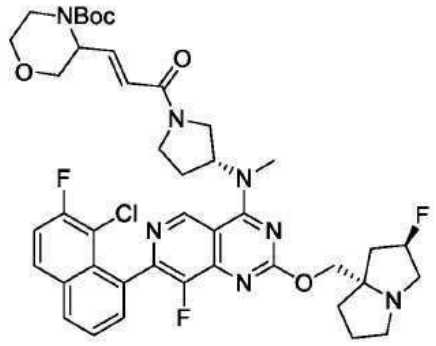
[2891] **방법 #8, 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(7.5 mg, 19.96%, 폼산 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.24 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 3H), 3.45 (br s, 3H), 3.33 (br d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.71 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.05 (m, 6H). LCMS Rt = 1.881분, m/z = 721.3 $[M + H]^+$.

[2892] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.881분, ESI+ 실측치 [M+H] = 721.3.



[2893]

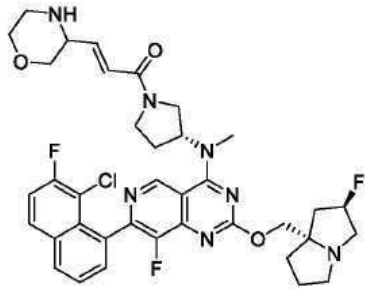
[2894] **실시예 123(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-엔-1-온**



[2895]

[2896] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)모폴린-4-카복실레이트**

[2897] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)모폴린-4-카복실레이트(100 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.602분, m/z = 821.3 $[M + H]^+$.



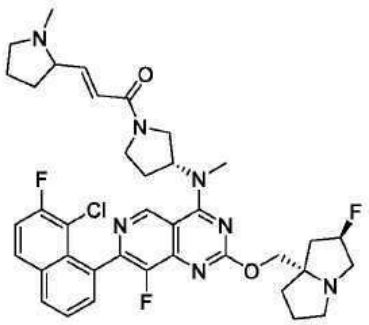
[2898]

[2899] **단계 2: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-엔-1-온**

[2900] **방법 #5, 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-엔-1-온(16.01 mg, 13.01%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H),

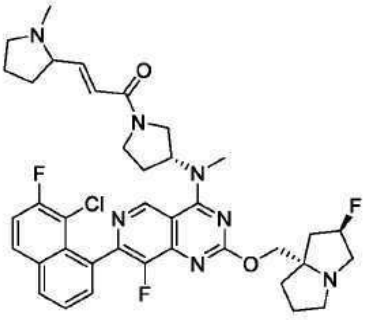
6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.58 - 6.32 (m, 1H), 5.49 - 5.27 (m, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.73 (m, 4H), 3.52 (br d, J = 8.8 Hz, 7H), 3.37 - 3.14 (m, 3H), 3.13 - 2.85 (m, 3H), 2.49 - 2.13 (m, 6H), 2.11 - 2.00 (m, 2H). LCMS Rt = 1.966분, m/z = 721.3 $[M + H]^+$.

[2901] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.966분, ESI+ 실측치 [M+H] = 721.3.



[2902]

[2903] **실시예 124(방법 7): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

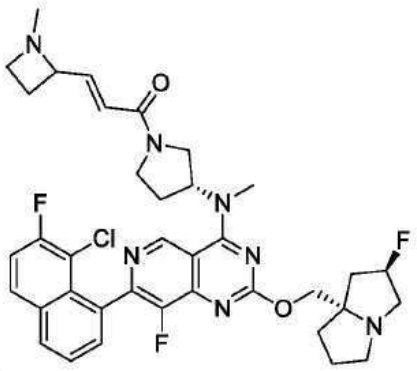


[2904]

[2905] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

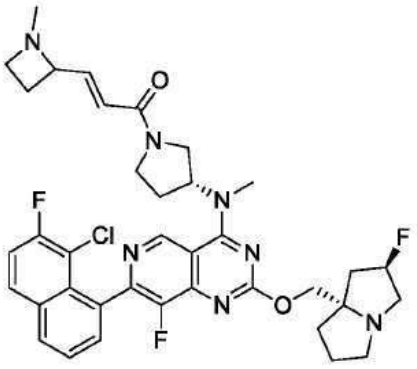
[2906] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(19.24 mg, 31.44%, 폼산 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.17 (dd, J = 3.6, 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 15.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.35 (m, 1H), 5.47 - 5.23 (m, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 4.18 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.37 - 3.16 (m, 4H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 1.96 - 1.70 (m, 5H). LCMS Rt = 1.976분, m/z = 719.3 $[M + H]^+$.

[2907] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.976분, ESI+ 실측치 [M+H] = 719.3.



[2908]

[2909] **실시예 125(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

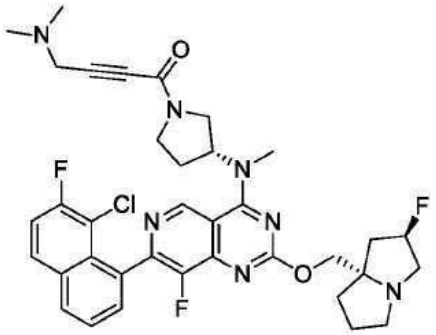


[2910]

[2911] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

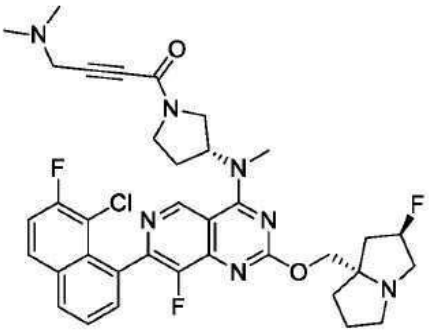
[2912] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(30.75 mg, 17.18%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.6, 15.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 12.3, 14.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.46 (br d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 2.26 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.13 (br s, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (br dd, J = 7.9, 17.4 Hz, 4H). LCMS Rt = 2.971분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[2913] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.971분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[2914]

[2915] **실시예 126(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(다이메틸아미노)뷰트-2-아인-1-온**

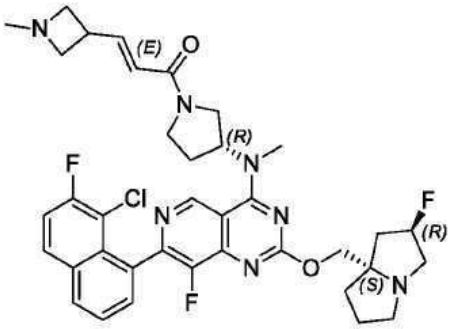


[2916]

[2917] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(다이메틸아미노)뷰트-2-아인-1-온**

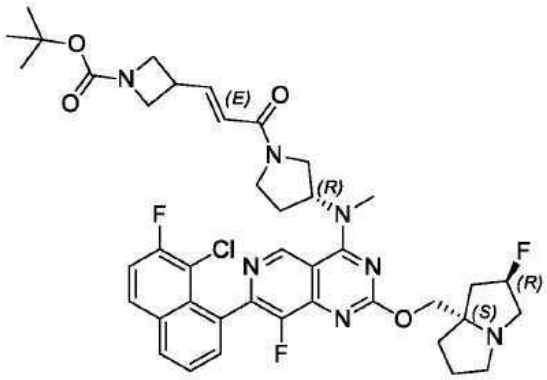
[2918] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(다이메틸아미노)뷰트-2-아인-1-온(18.72 mg, 10.37%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H), 2.18 (br s, 2H), 2.11 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H). LCMS Rt = 2.948분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

[2919] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.948분, ESI+ 실측치 [M+H] = 691.3.



[2920]

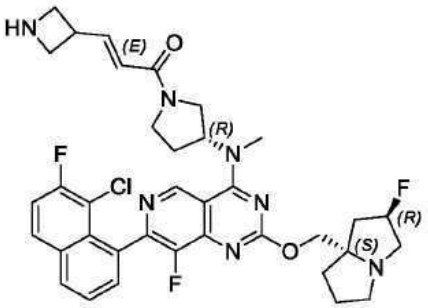
[2921] **실시예 127(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-엔-1-온**



[2922]

[2923] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[2924] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 3-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.600분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.

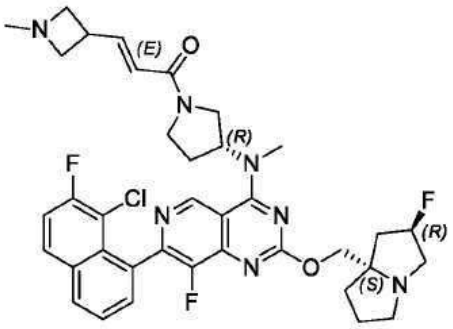


[2925]

[2926] **단계 2: (*E*)-3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[2927] **방법 #8, 단계 5**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(150 mg,

미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.662분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

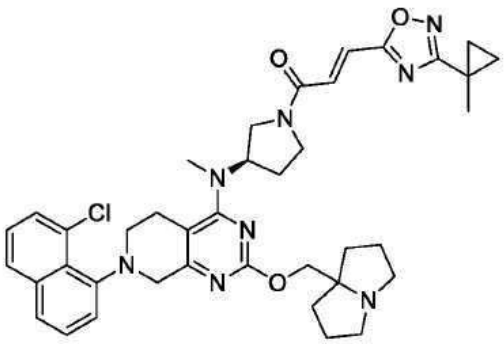


[2928]

[2929] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-엔-1-온**

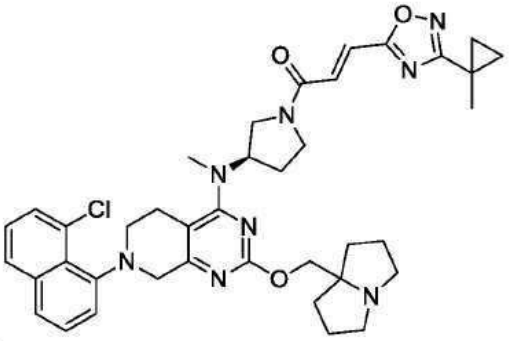
[2930] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-엔-1-온(30.75 mg, 17.18%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 6.39 - 6.16 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 6H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.31 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.12 (br d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.88 (br dd, J = 7.3, 10.8 Hz, 2H). LCMS Rt = 1.874분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[2931] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.874분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[2932]

[2933] **실시예 128(방법 4): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

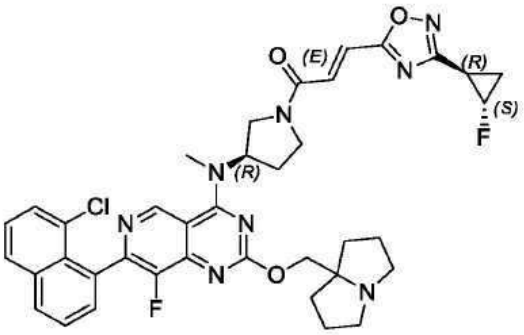


[2934]

[2935] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

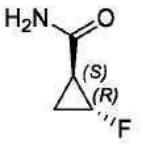
[2936] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 60%-95%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(5.17 mg, 4.28%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.16 - 3.89 (m, 3H), 3.87 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 1.96 (br s, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.49 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 0.94 - 0.89 (m, 2H). LCMS Rt = 3.436분, m/z = 708.3 [M + H]+.

[2937] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.436분, ESI+ 실측치 [M+H] = 708.3.



[2938]

[2939] **실시예 129(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

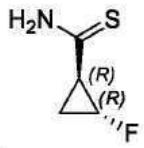


[2940]

[2941] **단계 1: (1*S*,2*R*)-2-플루오로사이클로프로페인카복사마이드**

[2942] **방법 #5, 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 90-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (1*S*,2*R*)-2-플루오로사이클로프로

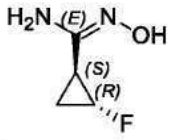
페인카복사마이드(6.5 g, 65.62%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 4.85 - 4.60 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 1.23 (qd, J = 6.5, 12.8 Hz, 1H).



[2943]

[2944] **단계 2: (1*R*,2*R*)-2-플루오로사이클로프로페인카보싸이오아마이드**

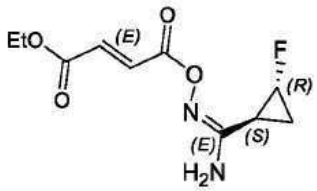
[2945] **방법 #5, 단계 2**와 유사한 방식으로 설파마이드 형성 반응을 준비하였다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-20% 아세트산 에틸)로 정제하여 (1*R*,2*R*)-2-플루오로사이클로프로페인카보싸이오아마이드(3 g, 86.52%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 4.88 (ddd, J = 1.5, 3.4, 6.1 Hz, 0.5H), 4.72 (ddd, J = 1.4, 3.5, 6.0 Hz, 0.5H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H).



[2946]

[2947] **단계 3: (1*S*,2*R*,*E*)-2-플루오로-*N*'-하이드록시사이클로프로페인카복스이미드아마이드**

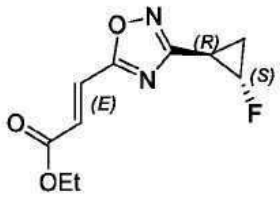
[2948] **방법 #5, 단계 3**과 유사한 방식으로 하이드록실이미드아마이드 형성 반응을 준비하였고, 조생성물을 플래시 컬럼(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-20% 아세트산 에틸)으로 정제하여 (1*S*,2*R*,*E*)-2-플루오로-*N*'-하이드록시사이클로프로페인카복스이미드아마이드(2.6 g, 87.44%)를 황색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 4.84 - 4.63 (m, 1H), 1.91 (dddd, J = 1.9, 7.3, 11.3, 18.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.14 (qd, J = 6.9, 11.2 Hz, 1H).



[2949]

[2950] **단계 4: (*E*)-에틸 4-(((*E*)-(아미노((1*S*,2*R*)-2-플루오로사이클로프로필)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

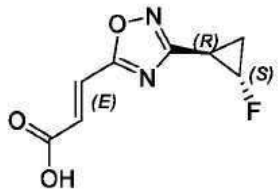
[2951] **방법 #5, 단계 4**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 플래시 컬럼(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-20% 아세트산 에틸)으로 정제하여 (*E*)-에틸 4-(((*E*)-(아미노((1*S*,2*R*)-2-플루오로사이클로프로필)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(3.6 g, 69.64%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.00 - 6.85 (m, 2H), 4.93 (ddd, J = 2.0, 3.2, 6.2 Hz, 0.5H), 4.77 (ddd, J = 2.1, 3.3, 6.1 Hz, 0.5H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).



[2952]

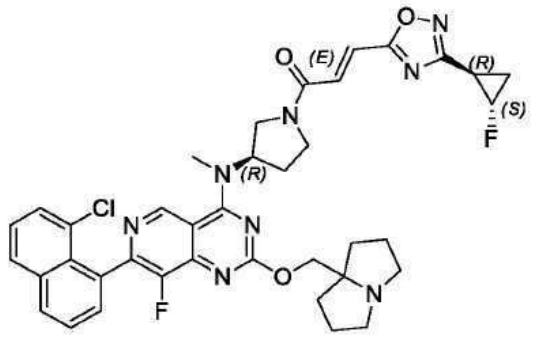
[2953] **단계 5: (*E*)-에틸 3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[2954] **방법 #5, 단계 5**와 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 30-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(1.5 g, 80.97%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.08 - 4.88 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 3H). LCMS Rt = 0.768분, m/z = 226.1 $[M + H]^+$.

[2955] 

[2956] **단계 6: (*E*)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[2957] **방법 #5, 단계 8**과 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 염산(1 M, 20 mL)으로 퀜칭하고 pH 2까지 조정한 후 다이클로로메테인(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(1.2 g, 91.33%)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.81 (m, 1H), 2.63 (dddd, J = 1.9, 7.0, 11.1, 17.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, J = 6.8, 12.1 Hz, 1H). LCMS Rt = 0.572분, m/z = 198.0 $[M + H]^+$.

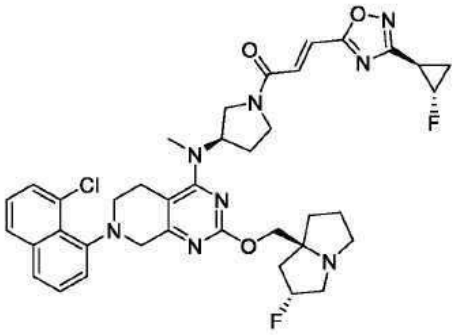
[2958] 

[2959] **단계 7: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[2960] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(8.97 mg, 7.72%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.32 (m, 1H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 3H), 3.32 - 3.04 (m, 1H), 2.98 (dt, J = 3.5, 9.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 1.74 (br dd, J = 3.7, 7.3 Hz, 5H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H). LCMS Rt = 2.359분, m/z = 726.3 $[M + H]^+$.

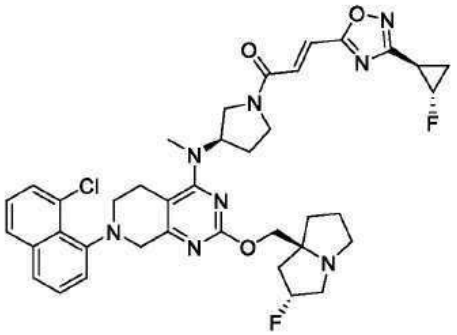
[2961] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.359분, ESI+

실측치 [M+H] = 726.3.



[2962]

[2963] **실시예 130(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

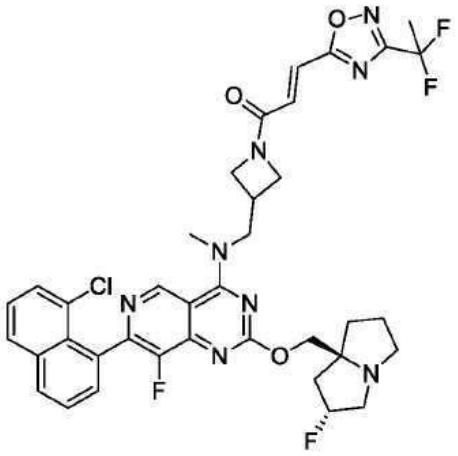


[2964]

[2965] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

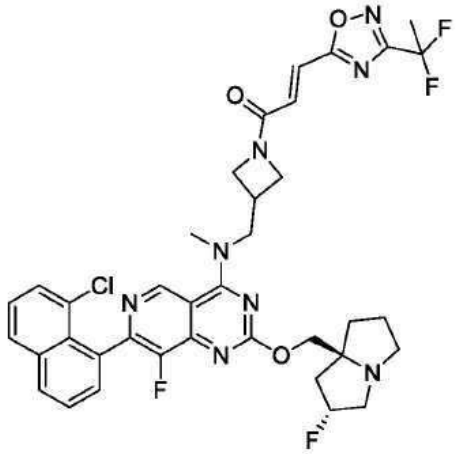
[2966] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-아세토나이트릴]; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(32.58 mg, 32.72%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.19 (br s, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 1H). LCMS Rt =2.455분, m/z = 730.3 $[M + H]^+$.

[2967] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.455분, ESI+ 실측치 [M+H] = 730.3.



[2968]

[2969] **실시예 131(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

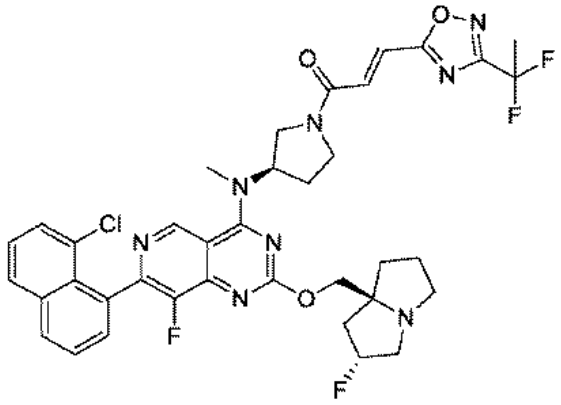


[2970]

[2971] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

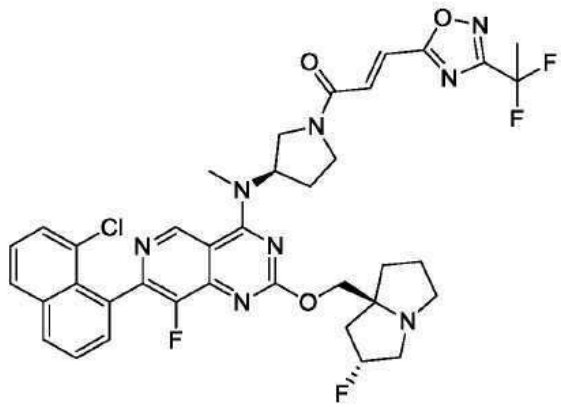
[2972] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(10.4 mg, 6.28%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.53 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 4H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32 - 3.08 (m, 5H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.17 (br s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H). LCMS Rt = 2.284분, m/z = 750.3 $[M + H]^+$.

[2973] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.284분, ESI+ 실측치 [M+H] = 750.3.



[2974]

[2975] **실시예 132(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

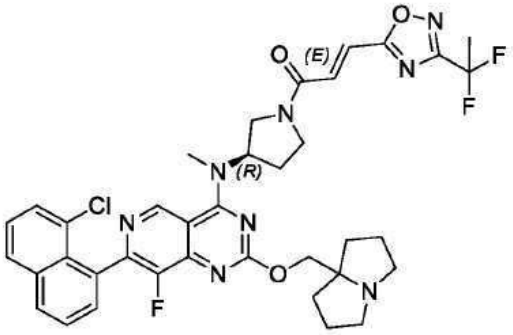


[2976]

[2977] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

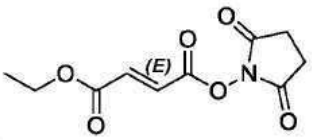
[2978] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(10.07 mg, 15.89%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.12 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.13 - 2.96 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 3H). LCMS Rt = 2.305분, m/z = 750.3 [M + H]+.

[2979] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.305분, ESI+ 실측치 [M+H] = 750.3



[2980]

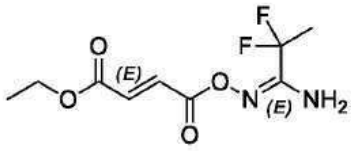
[2981] **실시예 133(방법 1): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[2982]

[2983] **단계 1: (*E*)-에틸 4-(((*E*)-(1-아미노-2,2-다이플루오로프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

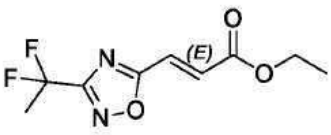
[2984] 아세토나이트릴(100 mL) 중 (*E*)-4-에톡시-4-옥소-뷰트-2-엔산(5 g, 34.69 mmol), 1-하이드록시피롤리딘-2,5-다이온(12 g, 104.27 mmol)의 용액에 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(13.30 g, 69.38 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-(((*E*)-(1-아미노-2,2-다이플루오로프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(16.8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[2985]

[2986] **단계 2: (*E*)-에틸 4-(((*E*)-(1-아미노-2,2-다이플루오로프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[2987] 다이옥세인(100 mL) 중 2,2-다이플루오로-*N*'-하이드록시-프로판아미딘(2.4 g, 19.34 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(8.02 g, 58.02 mmol) 및 *O*4-(2,5-다이옥소피롤리딘-1-일) *O*1-에틸 (*E*)-뷰트-2-엔다이오에이트(6.06 g, 25.14 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-(((*E*)-(1-아미노-2,2-다이플루오로프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(3.6 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.510분, m/z = 250.1 $[M + H]^+$.

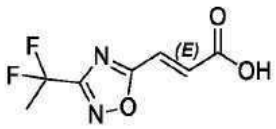


[2988]

[2989] **단계 3: 에틸 (*E*)-3-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-에노에이트**

[2990] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 에틸 (*E*)-3-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-에노에이트(1.1 g, 32.04%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.633분, m/z =

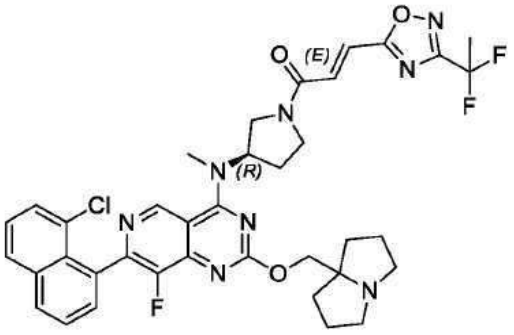
232.1 [M + H]$^+$.



[2991]

[2992] **단계 4: (*E*)-3-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔산**

[2993] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 염산(1 M, 20 mL)으로 퀜칭하고 pH 2까지 조정한 후 다이클로로메테인(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-3-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔산(1 g, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.545분, m/z = 204.0 [M + H]$^+$.

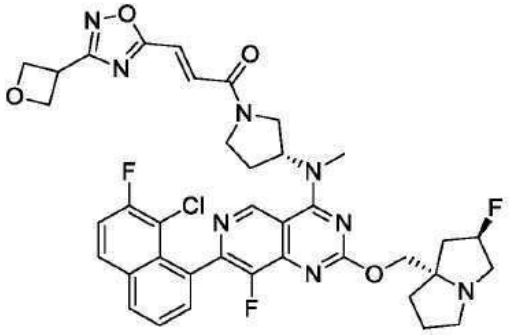


[2994]

[2995] **단계 5: (*R,E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

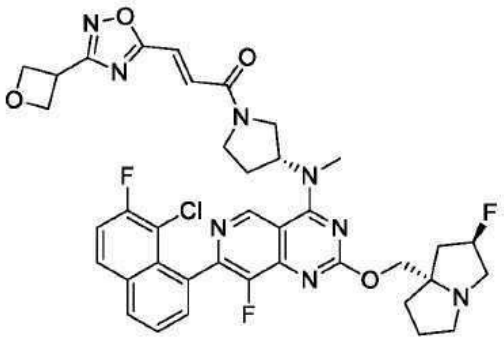
[2996] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 (*R,E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(2.24 mg, 1.90%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.12 (dt, J = 8.1, 19.2 Hz, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 5H), 1.75 - 1.64 (m, 2H). LCMS Rt = 2.354분, m/z = 732.3 [M + H]$^+$.

[2997] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.354분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.



[2998]

[2999] **실시예 134(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



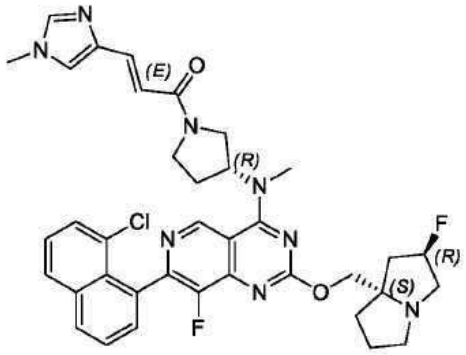
[3000]

[3001] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3002] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(32.88 mg, 27.31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 2H), 5.00 (dt, J = 6.1, 8.4 Hz, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 3H), 2.90 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.12 (br s, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 3H). LCMS Rt = 2.183분, m/z = 760.3 $[M + H]^+$.

[3003] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.183분, ESI+ 실측치 [M+H] = 760.3.

[3004] **실시예 135(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온**



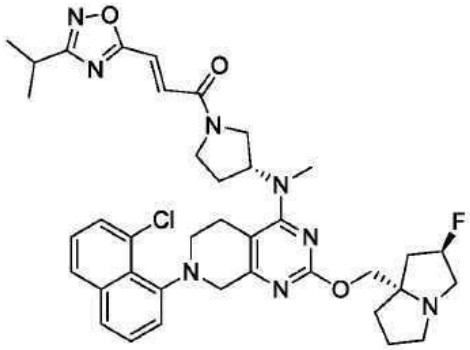
[3005]

[3006] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온**

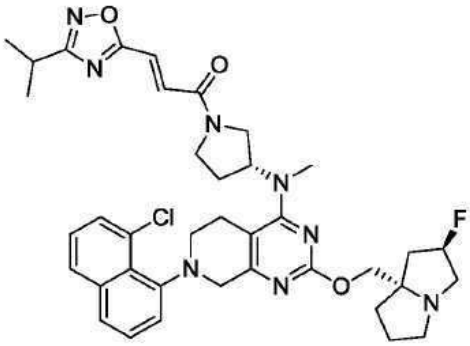
[3007] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼:

Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)프로프-2-엔-1-온(23.62 mg, 22.52%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (dd,J= 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (d,J= 4.1 Hz, 1H), 6.90 (dd,J= 9.2, 15.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (d,J= 5.0 Hz, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (d,J= 2.1 Hz, 3H), 3.19 (br d,J= 9.9 Hz, 2H), 3.12 (br s, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 2.09 (br d,J= 10.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 3H). LCMS Rt = 2.810분, m/z = 698.3 $[M + H]^+$.

[3008] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.810분, ESI+ 실측치 [M+H] = 698.3.

[3009] 

[3010] **실시예 136(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

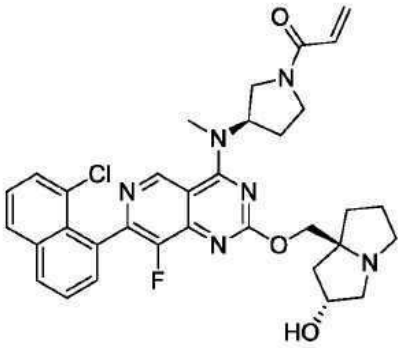
[3011] 

[3012] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

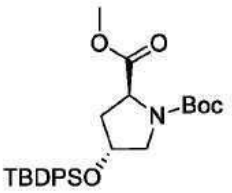
[3013] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-아세토나이트릴]; B%: 55%-85%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(28.97 mg, 32.39%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 4.1, 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 5.35 - 5.09 (m, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 5H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.64 -

2.56 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 3H), 1.34 - 1.30 (m, 6H). LCMS Rt = 3.448분, m/z = 714.3 $[M + H]^+$.

[3014] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.448분, ESI+ 실측치 [M+H] = 714.3.

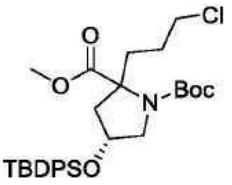
[3015] 

[3016] **실시예 137(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-하이드록시테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3017] 

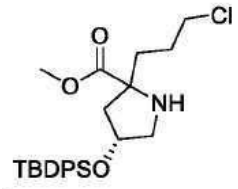
[3018] **단계 1: (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트**

[3019] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(100 mL) 중 *O*1-삼차-뷰틸 *O*2-메틸 (2*S*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(10 g, 40.77 mmol)의 용액에 이미다졸(8.33 g, 122.31 mmol) 및 삼차-뷰틸클로로다이페닐실레인(33.62 g, 122.31 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(13.25 g, 67.19%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.961분, m/z = 483.2 $[M + H]^+$.

[3020] 

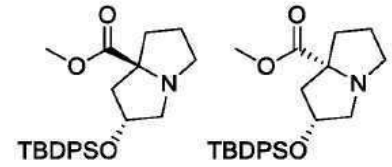
[3021] **단계 2: (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-클로로프로필)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트**

[3022] 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(12.2 g, 25.22 mmol)의 용액에 리튬 다이아이소프로필 아마이드(2 M, 13.87 mL)를 2시간 동안 -78 ℃에서 첨가한 후 1-클로로-3-아이오도-프로페인(10.31 g, 50.45 mmol)을 -78 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(50 mL)으로 퀜칭하였고 수성층을 아세트산 에틸(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10% 다이클로로메테인)로 정제하여 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-클로로프로필)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(10 g, 70.77%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.995분, m/z = 559.3 $[M + H]^+$.

[3023] 

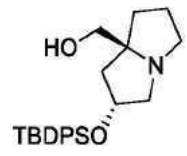
[3024] **단계 3: (4*R*)-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-클로로프로필)피롤리딘-2-카복실레이트**

[3025] 다이클로로메테인(150 mL) 중 (4*R*)-1-삼차-뷰틸 2-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-클로로프로필)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(9.5 g, 16.96 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(77.00 g, 675.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (4*R*)-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-클로로프로필)피롤리딘-2-카복실레이트(9.7 g, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.647분, m/z = 459.2 $[M + H]^+$.

[3026] 

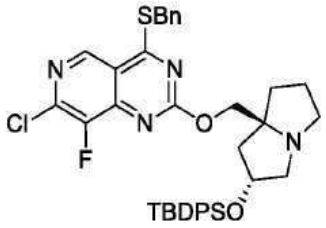
[3027] **단계 4: (2*R*,7a*S*)-메틸 2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-카복실레이트 및 (2*R*,7a*R*)-메틸 2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-카복실레이트**

[3028] 메탄올(150 mL) 중 메틸 (4*R*)-메틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-클로로프로필)피롤리딘-2-카복실레이트(9.7 g, 16.90 mmol, 트라이플루오로아세트산 염)의 용액에 탄산 포타슘(7.01 g, 50.69 mmol) 및 아이오딘화 포타슘(280.48 mg, 1.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 35 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 두 가지의 부분입체 이성질체가 검출되었고, 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 250 * 100 mm # 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 70%-100%, 20분)로 정제하여 (2*R*,7a*S*)-메틸 2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-카복실레이트(2 g, 32.51%)를 백색 오일로서 수득하고 (2*R*,7a*R*)-메틸 2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-카복실레이트(1.2 g, 19.81%)를 백색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 3.095분, m/z = 423.2 $[M + H]^+$.

[3029] 

[3030] **단계 5: ((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올**

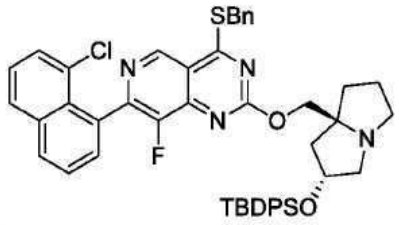
[3031] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 메틸 (2*R*,7a*S*)-메틸 2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-카복실레이트(2 g, 4.72 mmol)의 용액에 수소화 리튬 알루미늄(358.34 mg, 9.44 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 황산 소듐 십수화물로 퀜칭하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 ((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(1.8 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.734분, m/z = 395.2 $[M + H]^+$.



[3032]

[3033] **단계 6: 4-(벤질싸이오)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

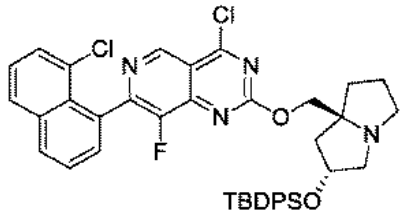
[3034] **방법 #1, 단계 5**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-(벤질싸이오)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(2.6 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.739분, m/z = 698.2 $[M + H]^+$.



[3035]

[3036] **단계 7: 4-(벤질싸이오)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

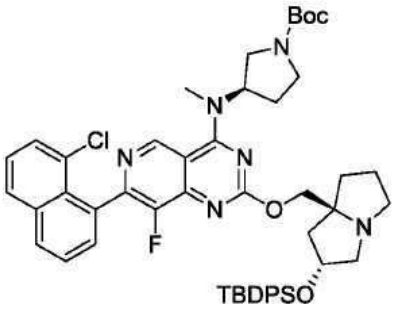
[3037] **방법 #1, 단계 6**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(1 g, 32.58%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.782분, m/z = 824.3 $[M + H]^+$.



[3038]

[3039] **단계 8: 2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

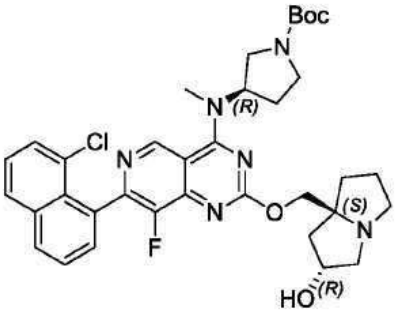
[3040] **방법 #1, 단계 7**과 유사한 방식으로 염소화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(400 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.982분, m/z = 736.2 $[M + H]^+$.



[3041]

[3042] **단계 9: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

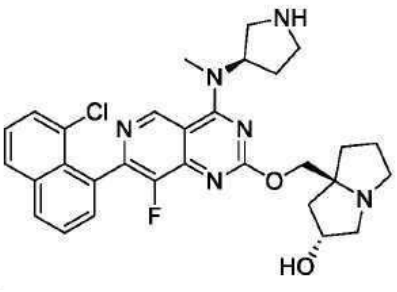
[3043] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 45%-85%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(120 mg, 21.38%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.872분, m/z = 900.4 $[M + H]^+$.



[3044]

[3045] **단계 10: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-하이드록시헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3046] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2-(((2*R*,7a*S*)-2-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(100 mg, 98.46 umol, 트라이플루오로아세테이트 염), *N*,*N*-다이에틸에탄아민;트라이하이드로플루오라이드(158.73 mg, 984.64 umol)의 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-하이드록시헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(65 mg, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.704분, m/z = 662.3 $[M + H]^+$.

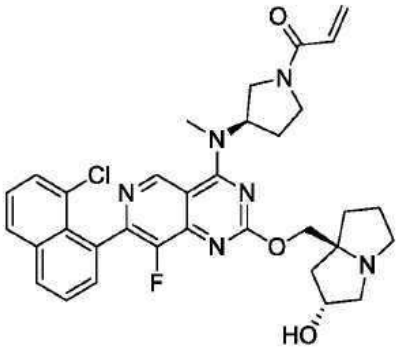


[3047]

[3048] **단계 11: (2*R*,7a*S*)-7a-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(메틸(*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도**

[4,3-*d*]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-2-올

[3049] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (2*R*,7a*S*)-7a-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-2-일)옥시)메틸)헥사하이드로-1*H*-피롤리진-2-올(66 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.549분, m/z = 562.2 $[M + H]^+$.

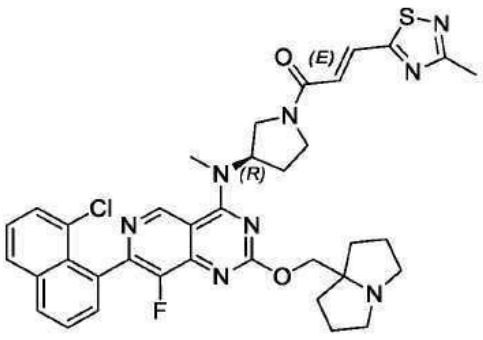


[3050]

[3051] **단계 12: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-하이드록시테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

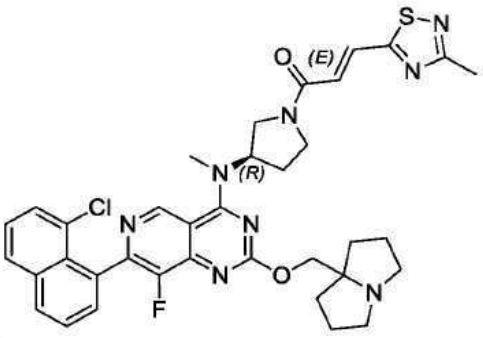
[3052] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-하이드록시테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(12.33 mg, 22.55%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.26 (td, J = 2.9, 16.8 Hz, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 1H), 4.19 (br d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (br dd, J = 4.9, 10.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.65 (br dd, J = 5.8, 10.1 Hz, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.26 (br dd, J = 6.0, 13.0 Hz, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 6.3, 12.9 Hz, 1H). LCMS Rt = 2.554분, m/z = 616.2 $[M + H]^+$.

[3053] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.554분, ESI+ 실측치 [M+H] = 616.2.



[3054]

[3055] **실시예 138(방법 9): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

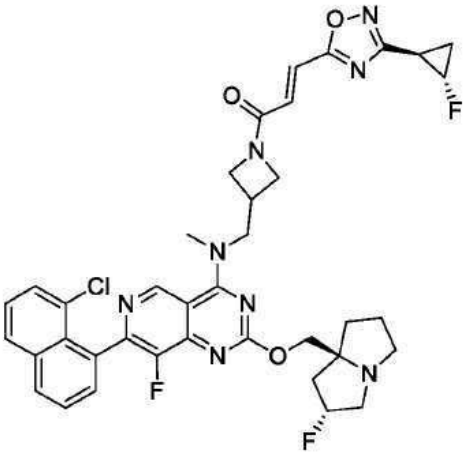


[3056]

[3057] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

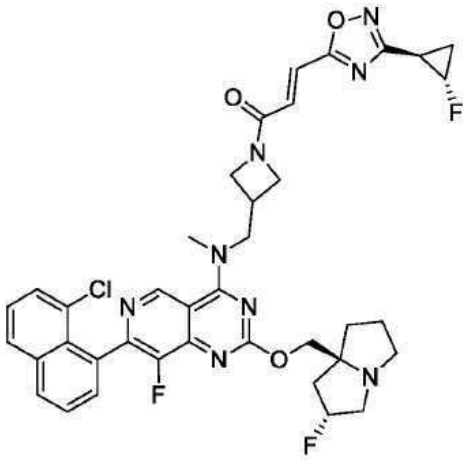
[3058] **방법 #9, 단계 9**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-70%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(18.54 mg, 25.61%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 0.8, 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 5.50 - 5.29 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.66 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.61 (br s, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 2H). LCMS Rt = 2.741분, m/z = 698.2 $[M + H]^+$.

[3059] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.741분, ESI+ 실측치 [M+H] = 698.2.



[3060]

[3061] **실시예 139(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

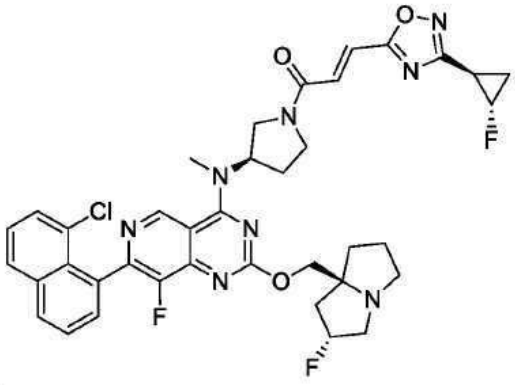


[3062]

[3063] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

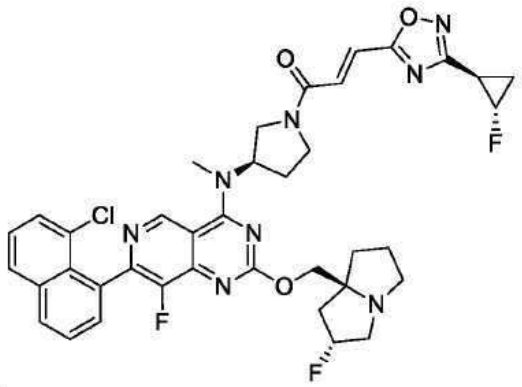
[3064] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(37.78 mg, 24.60%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.03 (m, 6H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.22 (br dd, J = 6.6, 11.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H). LCMS Rt = 3.150분, m/z = 744.3 $[M + H]^+$.

[3065] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.150분, ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3.



[3066]

[3067] **실시예 140(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

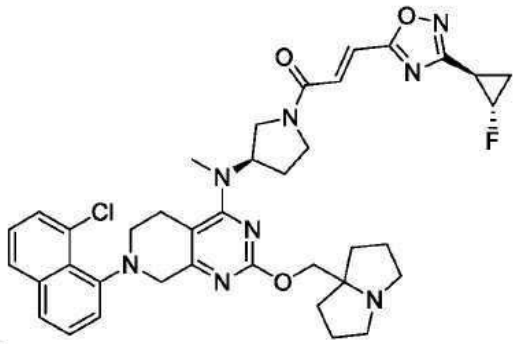


[3068]

[3069] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

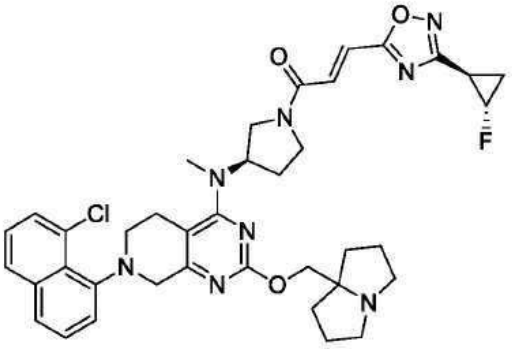
[3070] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(32.73 mg, 35.19%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d,J= 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 5.49 - 5.17 (m, 2H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 4.22 (br d,J= 1.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 5H), 1.40 - 1.28 (m, 1H). LCMS Rt = 2.271분, m/z = 744.3 $[M + H]^+$.

[3071] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.271분, ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3



[3072]

[3073] **실시예 141(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

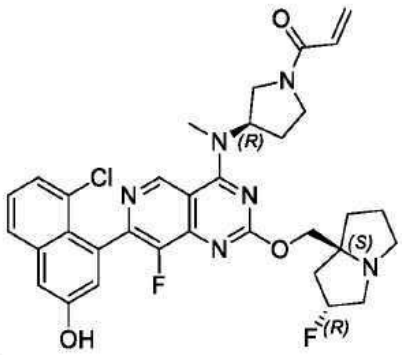


[3074]

[3075] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3076] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-((1*R*,2*S*)-2-플루오로사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(5.26 mg, 4.67%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.60 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 5H), 2.73 - 2.49 (m, 4H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 5H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 1H). LCMS Rt = 3.142분, m/z = 712.3 [M + H]+.

[3077] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.142분, ESI+ 실측치 [M+H] = 712.3.



[3078]

[3079] **실시예 142(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

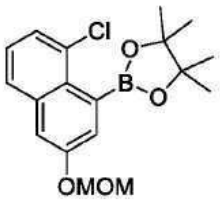


[3080]

[3081] **단계 1: 1-브로모-8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[3082] **방법 #2, 단계 1**과 유사한 방식으로 MOM 보호 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔,

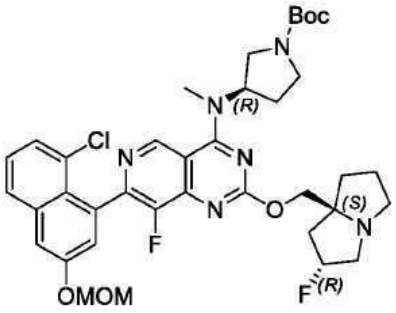
100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 1-브로모-8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌(2.8 g, 62.92%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.44 (s, 3H). LCMS Rt = 0.953분, m/z = 302.0 $[M + H]^+$.



[3083]

[3084] **단계 2: 2-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

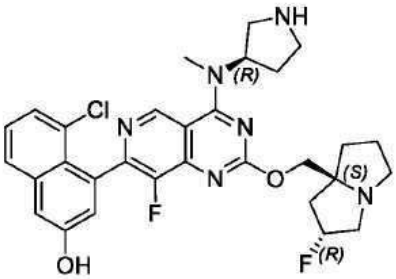
[3085] **방법 #2, 단계 2**와 유사한 방식으로 붕산염 형성 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.5 g, 46.34%)을 녹색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 3H), 1.50 - 1.46 (m, 12H). LCMS Rt = 0.758분, m/z = 348.1 $[M + H]^+$.



[3086]

[3087] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3088] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(24 mg, 7.14%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.808분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$

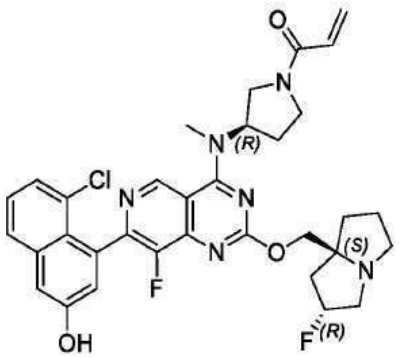


[3089]

[3090] **단계 4: 5-클로로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올**

[3091] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 탈-Boc 및 MOM 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 5-클로로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(20 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을

갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

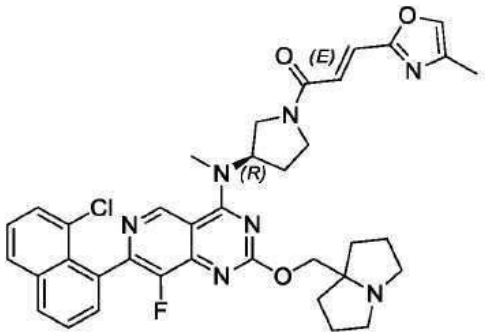


[3092]

[3093] **단계 5: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

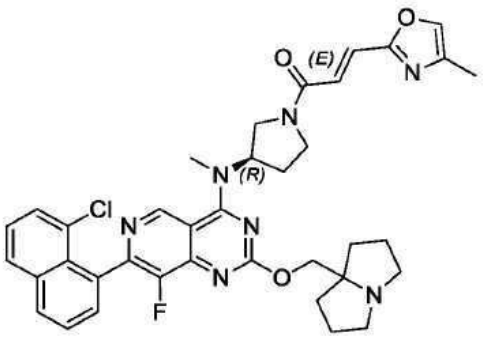
[3094] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(2.30 mg, 10.43%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.18 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 6.67 - 6.48 (m, 1H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.3, 6.7, 10.3 Hz, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (br dd, J = 5.4, 7.9 Hz, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 3H). LCMS Rt = 2.760분, m/z = 634.2 $[M + H]^+$.

[3095] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.760분, ESI+ 실측치 [M+H] = 634.2.



[3096]

[3097] **실시예 143(방법 9): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(4-메틸옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온**

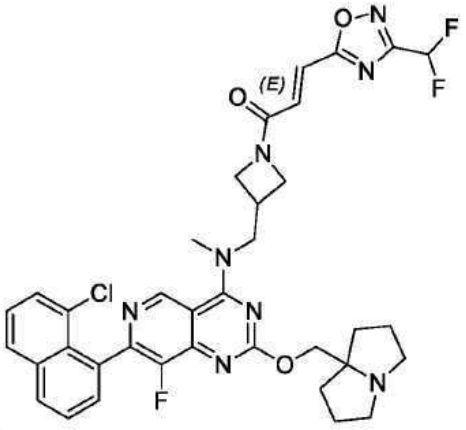


[3098]

[3099] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(4-메틸옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온**

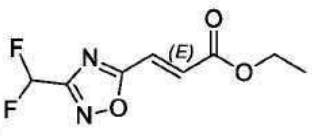
[3100] **방법 #9, 단계 9**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(4-메틸옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온(27.68 mg, 37.08%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.15 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 5.48 - 5.31 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.14 (br s, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 2H). LCMS Rt = 2.198분, m/z = 681.3 $[M + H]^+$.

[3101] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.198분, ESI+ 실측치 [M+H] = 681.3.



[3102]

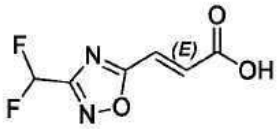
[3103] **실시예 144(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[3104]

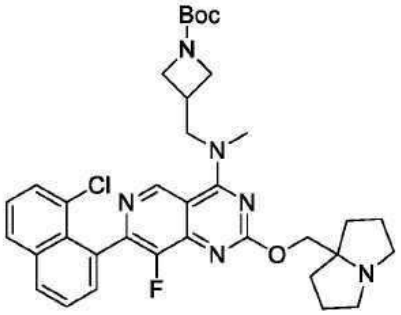
[3105] **단계 1: (*E*)-에틸 3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[3106] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(2.2 g, 55.50%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.730분, m/z = 218.1 [M + H]+.

[3107] 

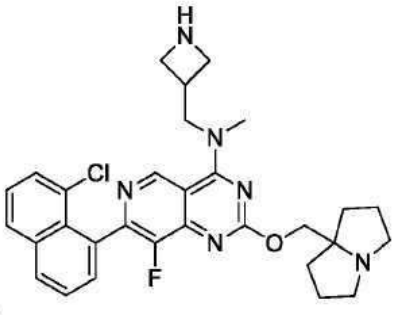
[3108] **단계 2: (*E*)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[3109] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 염산(1 M, 20 mL)으로 퀜칭하고 pH 2까지 조정한 후 다이클로로메테인(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(870 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.344분, m/z = 190.0 $[M + H]^+$.

[3110] 

[3111] **단계 3: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

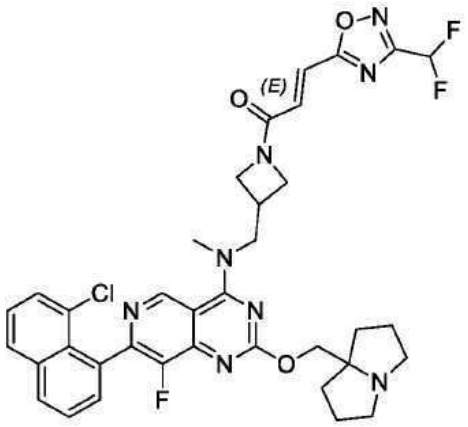
[3112] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(140 mg, 20.08 %)를 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.736분, m/z = 646.3 [M + H]+.

[3113] 

[3114] **단계 5: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3115] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc 반응의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산 소듐 용액(5 mL)으로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(59 mg, 미정제)을 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt =

0.629분, m/z = 546.2 $[M + H]^+$.

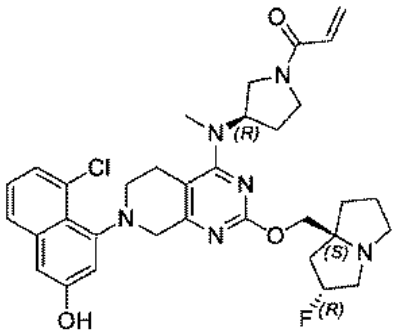


[3116]

[3117] **단계 6: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

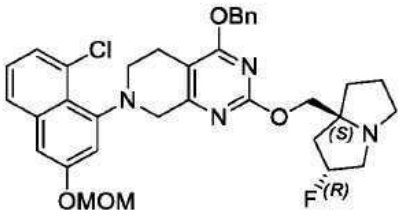
[3118] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(6.94 mg, 10.15%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.14 - 6.84 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.33 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.91 (br s, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H). LCMS Rt = 2.337분, m/z = 718.2 $[M + H]^+$.

[3119] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.337분, ESI+ 실측치 [M+H] = 718.2.



[3120]

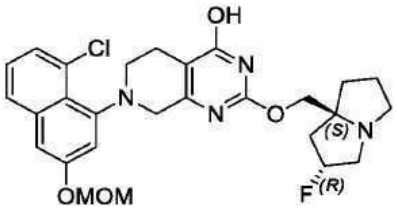
[3121] **실시예 145(방법 4): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3122]

[3123] **단계 1: 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**

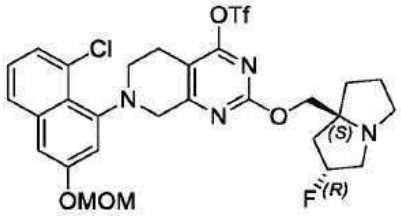
[3124] **방법 #4, 단계 6**과 유사한 방식으로 부흐발트 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-(벤질옥시)-7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(1.26 g, 60.07%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.876분, m/z = 618.2 $[M + H]^+$.



[3125]

[3126] **단계 2: 7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올**

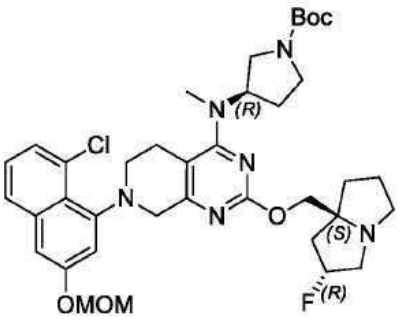
[3127] **방법 #4, 단계 7**과 유사한 방식으로 수소화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-올(700 mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.735분, m/z = 528.2 $[M + H]^+$.



[3128]

[3129] **단계 3: 7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

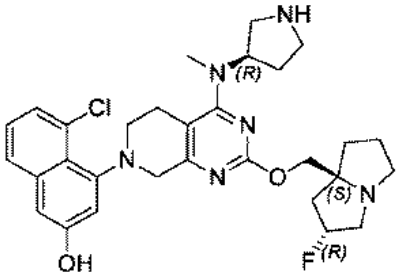
[3130] **방법 #4, 단계 8**과 유사한 방식으로 설폰일화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(300 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(660 mg, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.857분, m/z = 660.1 $[M + H]^+$.



[3131]

[3132] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

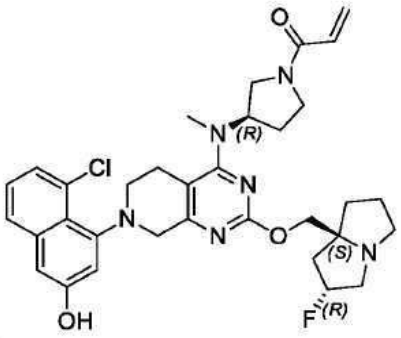
[3133] **방법 #4, 단계 9**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-100% 메탄올)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(420 mg, 59.14%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.816분, m/z = 710.3 $[M + H]^+$.



[3134]

[3135] **단계 5: 5-클로로-4-(2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-일)나프탈렌-2-올**

[3136] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc 및 MOM기의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 5-클로로-4-(2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-7(8*H*)-일)나프탈렌-2-올(20 mg, 16.72%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.652, m/z = 566.3 $[M + H]^+$.



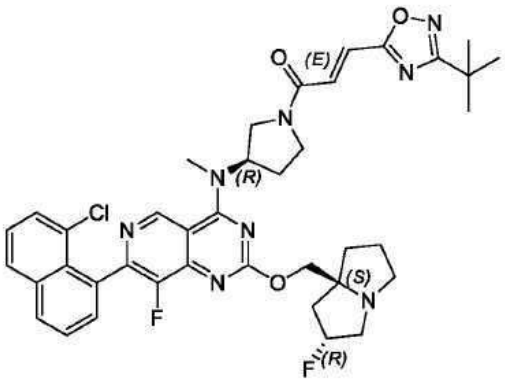
[3137]

[3138] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

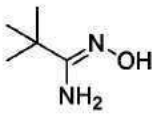
[3139] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters

Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(1.78 mg, 7.76%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.66 - 6.49 (m, 1H), 6.31 - 6.16 (m, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.69 (m, 1H), 4.24 (br d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.64 (m, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.82 (br s, 3H). LCMS Rt = 2.113분, m/z = 620.3 $[M + H]^+$.

[3140] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.113분, ESI+ 실측치 [M+H] = 620.3.

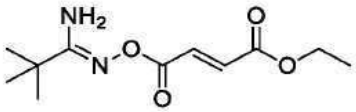
[3141] 

[3142] **실시예 146(방법 1): (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3143] 

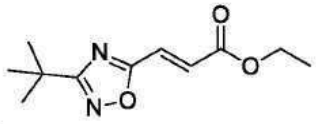
[3144] **단계 1: (*Z*)-*N*'-하이드록시피발이미드아마이드**

[3145] **방법 #1, 단계 1**과 유사한 방식으로 하이드록실이미드아마이드 형성 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*Z*)-*N*'-하이드록시피발이미드아마이드(3.54 g, 25%)를 청색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 8.91 - 8.76 (m, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

[3146] 

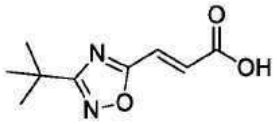
[3147] **단계 3: (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(1-아미노-2,2-다이메틸프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

[3148] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(1-아미노-2,2-다이메틸프로필리덴)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(1.14 g, 56%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.06 - 6.87 (m, 2H), 4.88 - 4.71 (m, 2H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 9H). LCMS Rt = 0.636분, m/z = 242.1 $[M + H]^+$.

[3149] 

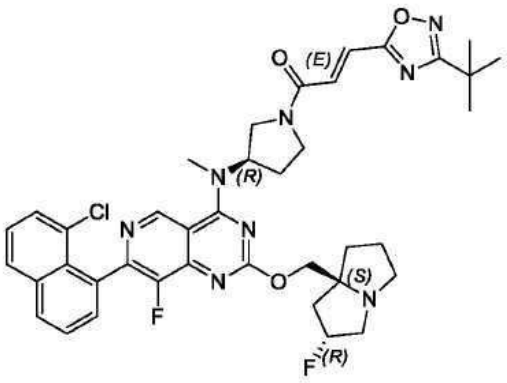
[3150] **단계 4: (*E*)-에틸 3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[3151] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(730 mg, 68%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 - 1.32 (m, 3H). LCMS Rt = 0.907 분, m/z = 224.1 $[M + H]^+$.

[3152] 

[3153] **단계 5: (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

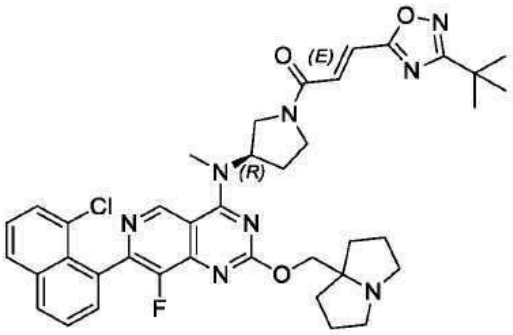
[3154] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 염산(6 M, 10 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하여 pH = 2로 조정하고 아세트산 에틸(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(330 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 9H). LCMS Rt = 0.455분, m/z = 196.1 $[M + H]^+$

[3155] 

[3156] **단계 6: (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

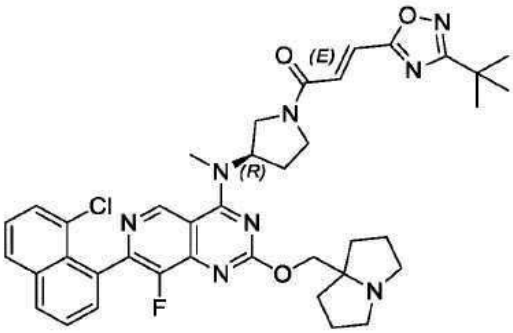
[3157] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(19.4 mg, 22.04%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.10 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.04 (d,J= 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 5.50 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 4.03 (br s, 1H), 3.94 - 3.61 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 3H), 2.91 (br s, 1H), 2.36 (br d,J= 6.1 Hz, 3H), 2.13 (br s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.39 (d,J= 7.9 Hz, 9H). LCMS Rt = 2.401분, m/z = 742.3 $[M + H]^+$.

[3158] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.401분. ESI+ 실측치 [M+H] = 742.3.



[3159]

[3160] **실시예 147(방법 2): (*R*,*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

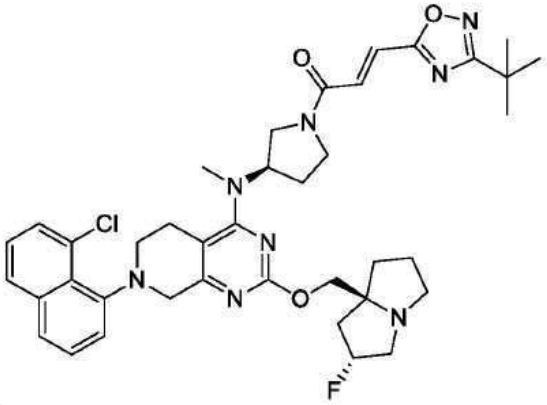


[3161]

[3162] **단계 1: (*R*,*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

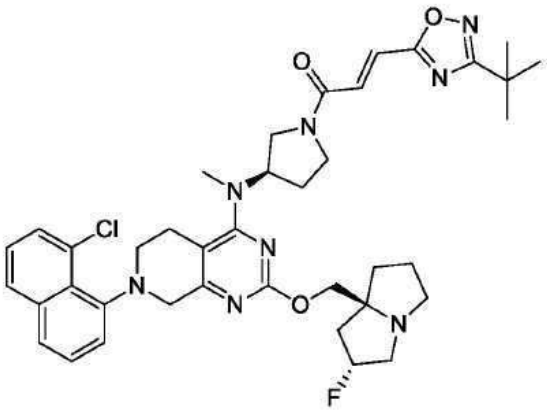
[3163] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(11.98 mg, 12.76%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 2H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.46 (dt, J = 6.0, 7.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 5H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.40 (d, J = 8.0 Hz, 9H). LCMS Rt = 2.358분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$.

[3164] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.358분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.



[3165]

[3166] **실시예 148(방법 4): (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

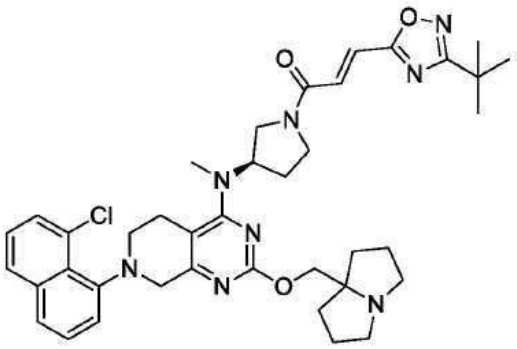


[3167]

[3168] **단계 1: (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

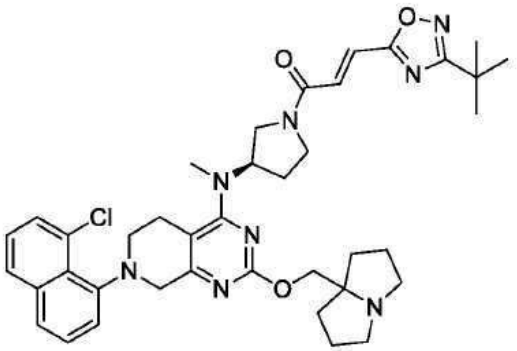
[3169] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 50%-85%, 10분)로 정제하여 (*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(48.81 mg, 49.16%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 5.32 - 5.09 (m, 1H), 4.90 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 3H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 4H), 2.98 - 2.93 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 5H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 9H). LCMS Rt = 3.572분, m/z = 728.3 [M + H]+.

[3170] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.572분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[3171]

[3172] **실시예 149(방법 4): (*R*,*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

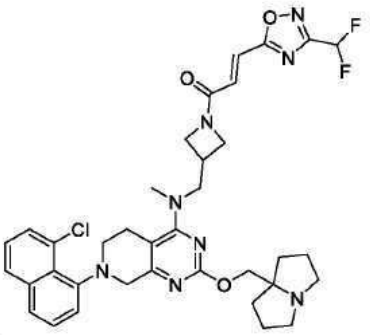


[3173]

[3174] **단계 1: (*R*,*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

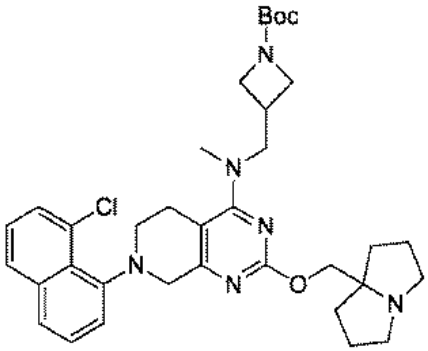
[3175] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-3-(3-(삼차-뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(21.33 mg, 23.55%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.95 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 3.77 (m, 4H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.16 (br s, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 5H), 2.66 - 2.51 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (br dd, J = 6.9, 12.3 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 9H) . LCMS Rt = 3.512분, m/z = 710.4 [M + H]+.

[3176] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.512분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.4.



[3177]

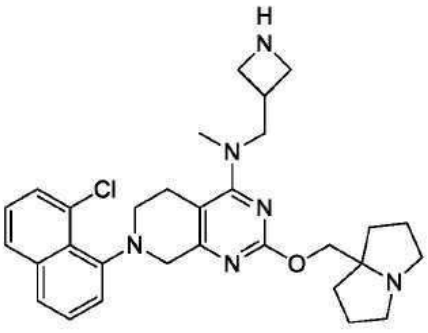
[3178] **실시예 150(방법 4): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[3179]

[3180] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

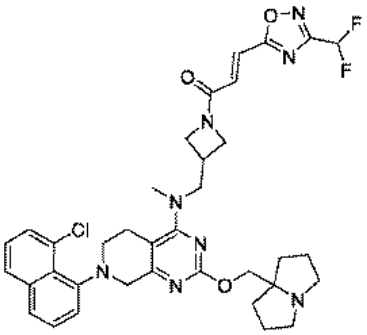
[3181] **방법 #4, 단계 9**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [(물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 55%-85%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(150 mg 33.55%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.884분, m/z = 632.3 $[M + H]^+$.



[3182]

[3183] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[3184] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(143 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 주황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.628분, m/z = 532.3 $[M + H]^+$.

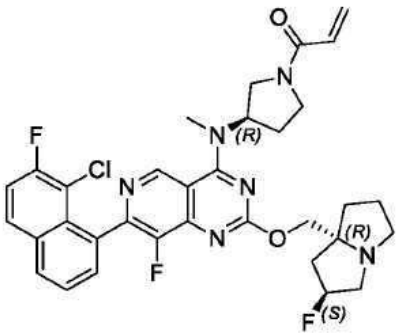


[3185]

[3186] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

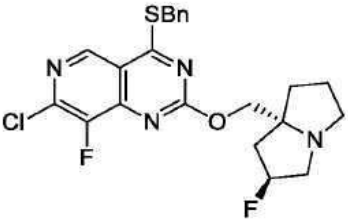
[3187] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(포메이트)-아세토나이트릴]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(7.7 mg, 4.85%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 7.13 - 6.80 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 5H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (br d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.00 (br dd, J = 6.5, 12.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.77 - 1.68 (m, 2H). LCMS Rt = 2.367분, m/z = 704.3 [M + H]$^+$.

[3188] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.367분, ESI+ 실측치 [M+H] = 704.3.



[3189]

[3190] **실시예 151(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

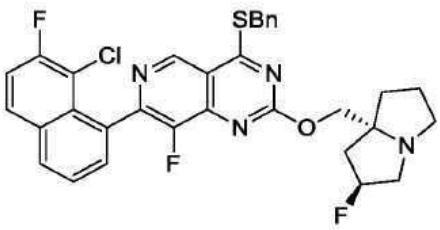


[3191]

[3192] **단계 1: 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡**

시)피리도[4,3-*d*]피리미딘

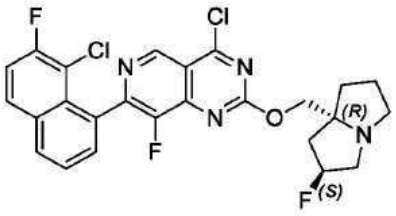
[3193] 다이옥세인(3 mL) 중 4-(벤질싸이오)-2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(2 g, 5.88 mmol) 및 ((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(1.40 g, 8.82 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(2.28 g, 17.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(2.3 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.98 - 8.89 (m, 1H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.38 - 3.20 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 3H). LCMS Rt = 0.577분, m/z = 462.1 $[M + H]^+$.



[3194]

[3195] **단계 2: 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

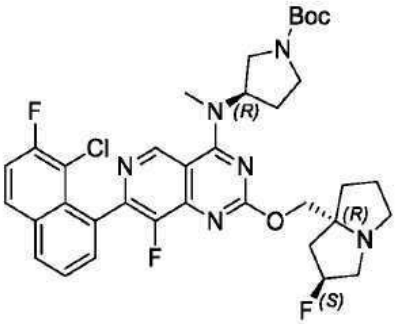
[3196] 다이옥세인(13 mL) 및 물(4 mL) 중 4-(벤질싸이오)-7-클로로-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(700.00 mg, 1.51 mmol)의 용액에 (8-클로로-7-플루오로-1-나프틸)보론산(441.15 mg, 1.97 mmol), 인산 포타슘(962.90 mg, 4.54 mmol) 및 메테인설폰산(2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II)(118.97 mg, 151.21 umol)를 첨가한 후, 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 2시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공하에 농축 건조시키고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-12% 메탄올)로 정제하여 4-(벤질싸이오)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(700 mg, 76.26%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.859분, m/z = 606.2 $[M + H]^+$.



[3197]

[3198] **단계 3: 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

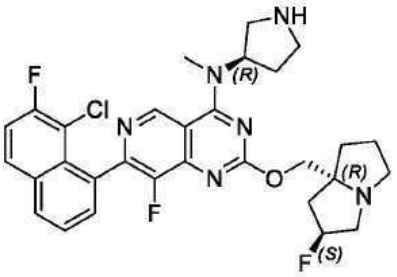
[3199] **방법 #1, 단계 7**과 유사한 방식으로 염소화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 4-클로로-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘(320 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.573분, m/z = 518.1 $[M + H]^+$.



[3200]

[3201] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

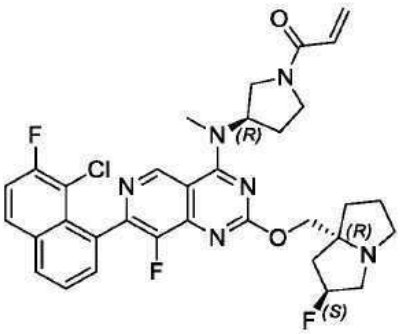
[3202] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(510 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.625분, m/z = 683.2 $[M + H]^+$.



[3203]

[3204] **단계 5: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3205] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(500 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.564분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



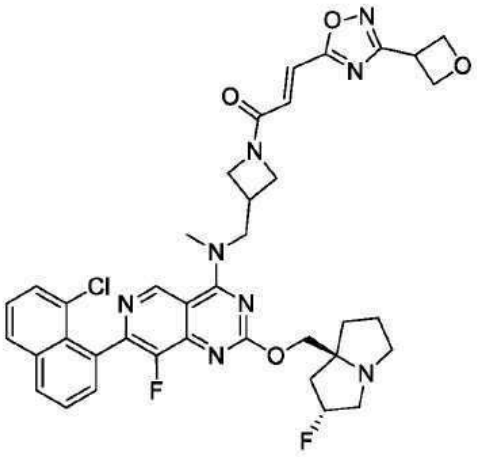
[3206]

[3207] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3208] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 2 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아

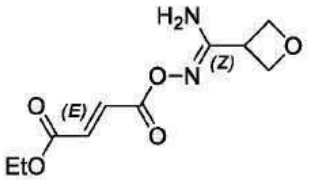
세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*S*,7a*R*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(24.46 mg, 5.00%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 - 9.11 (m, 1H), 8.22 - 7.99 (m, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 6.34 - 6.19 (m, 1H), 5.70 (ddd, J = 2.2, 6.1, 10.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.47 - 2.22 (m, 4H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 3H). LCMS Rt = 2.108분, m/z = 636.2 $[M + H]^+$.

[3209] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.108분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.2.



[3210]

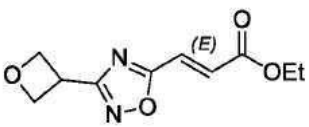
[3211] **실시예 152(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[3212]

[3213] **단계 1: (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(옥세탄-3-일)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트**

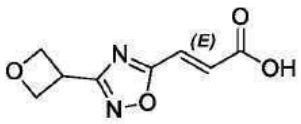
[3214] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-(((*Z*)-(아미노(옥세탄-3-일)메틸렌)아미노)옥시)-4-옥소뷰트-2-에노에이트(1.1 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.430분, m/z = 242.1 $[M + H]^+$.



[3215]

[3216] **단계 2: (*E*)-에틸 3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

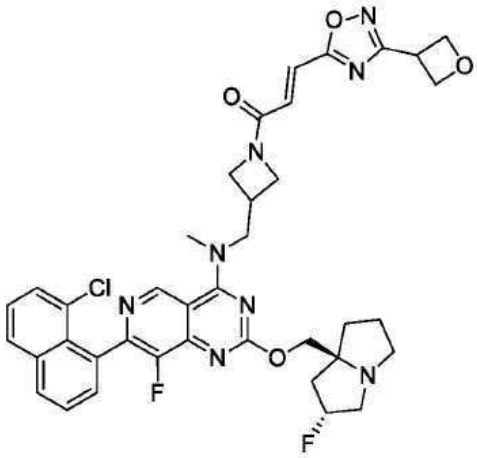
[3217] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(1.1 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.671분, m/z = 224.1 $[M + H]^+$.



[3218]

[3219] **단계 3: (*E*)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[3220] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(570 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.221분, m/z = 196.1 $[M + H]^+$.

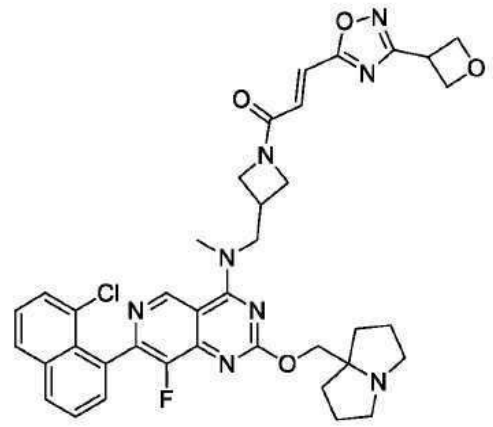


[3221]

[3222] **단계 4: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

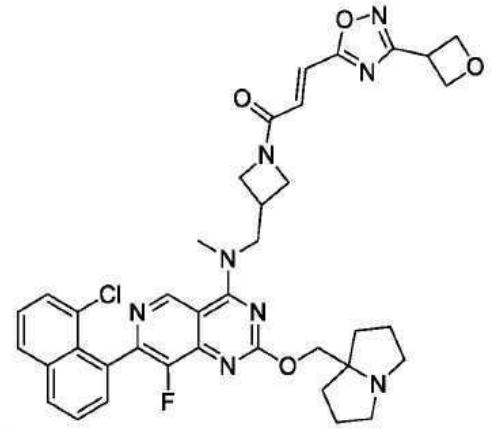
[3223] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-50%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(7.09 mg, 5.00%, 폼산 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.31 - 9.22 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 5.42 - 5.19 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.28 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 3.98 (dt, J = 5.8, 9.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 4H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 4H). LCMS Rt = 2.131분, m/z = 742.3 $[M + H]^+$.

[3224] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.131분, ESI+ 실측치 [M+H] = 742.3.



[3225]

[3226] **실시예 153(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

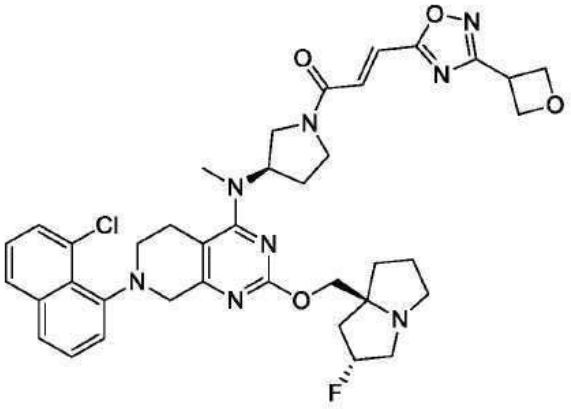


[3227]

[3228] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

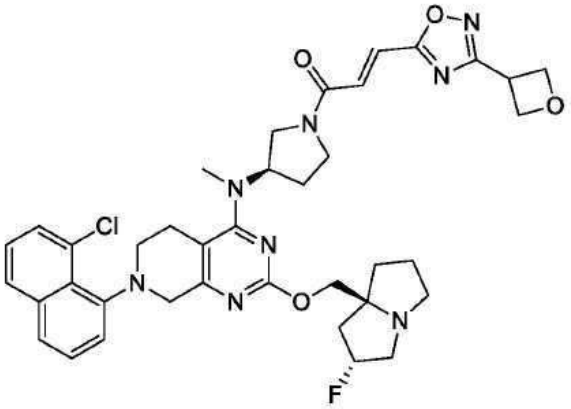
[3229] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(1.77 mg, 1.08%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.59 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 6.1, 8.4 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.96 (dt, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H). LCMS Rt = 2.682분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$.

[3230] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.682분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.



[3231]

[3232] **실시예 154(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

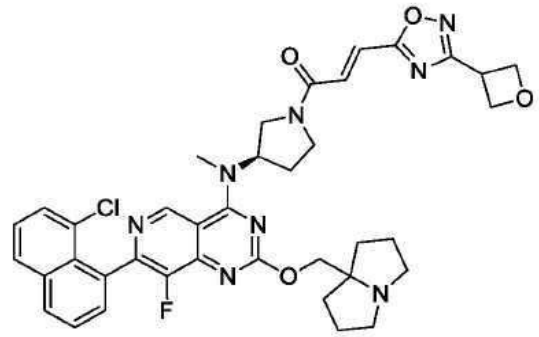


[3233]

[3234] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

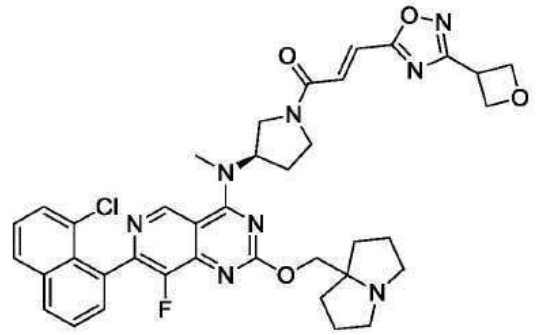
[3235] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(13.28 mg, 9.99%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 2H), 4.91 - 4.74 (m, 3H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 3H). LCMS Rt =3.298분, m/z = 728.3 [M + H]+.

[3236] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.298분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[3237]

[3238] **실시예 155(방법 1): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

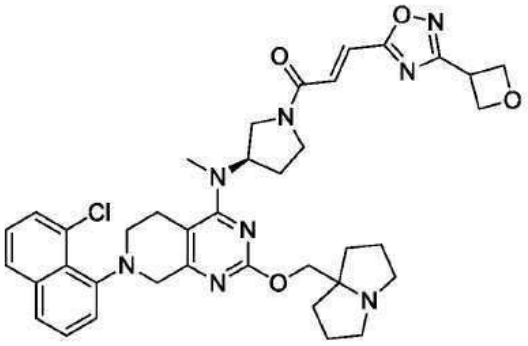


[3239]

[3240] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

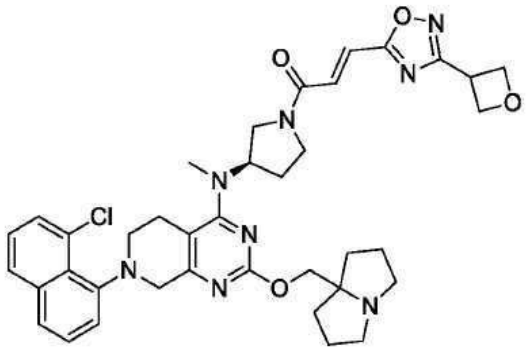
[3241] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(19.46 mg, 13.44%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 5.50 - 5.34 (m, 1H), 5.00 (dt, J = 6.0, 8.3 Hz, 2H), 4.83 (td, J = 6.3, 10.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (qd, J = 5.1, 10.3 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 5H), 1.65 (br dd, J = 4.8, 7.4 Hz, 2H). LCMS Rt = 2.122분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$.

[3242] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.122분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.



[3243]

[3244] **실시예 156(방법 4): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

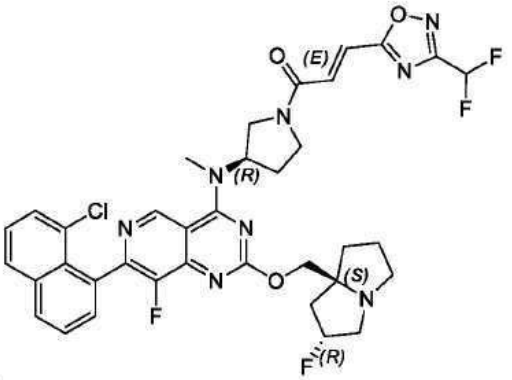


[3245]

[3246] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

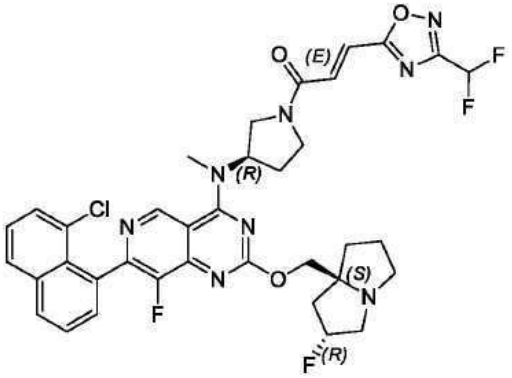
[3247] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(14.23 mg, 7.11%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 3H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.27 (br dd, J = 4.3, 17.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.03 (br s, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 1.95 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 4H), 1.65 (dtd, J = 3.4, 7.8, 11.6 Hz, 2H). LCMS Rt = 3.036분, m/z = 710.3 [M + H]+.

[3248] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.036분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.



[3249]

[3250] **실시예 157(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

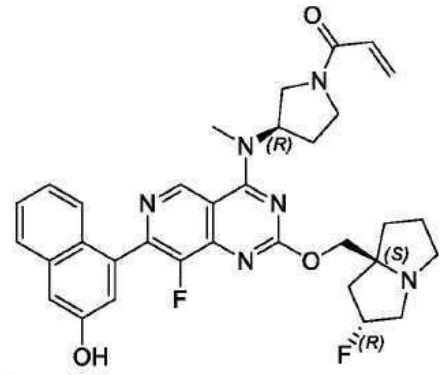


[3251]

[3252] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3253] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(12.93 mg, 18.02%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.35 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 - 5.15 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.07 (br s, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 3H). LCMS Rt = 3.015분, m/z = 736.2 $[M + H]^+$.

[3254] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.015분. ESI+ 실측치 [M+H] = 736.2.

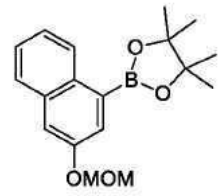
[3255] 

[3256] **실시예 158(방법 2-마스터): 1-((*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3257] 

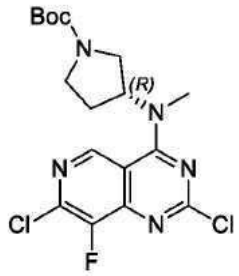
[3258] **단계 1: 1-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌**

[3259] 다이클로로메테인(20 mL) 중 4-브로모나프탈렌-2-올(8 g, 35.86 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(23.18 g, 179.32 mmol)의 용액에 클로로(메톡시)메테인(7.51 g, 93.28 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(20 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 1-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌(9 g, 93.95%)을 적색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.41 (s, 3H). LCMS Rt = 0.895분, m/z = 266.0 $[M + H]^+$.

[3260] 

[3261] **단계 2: 2-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

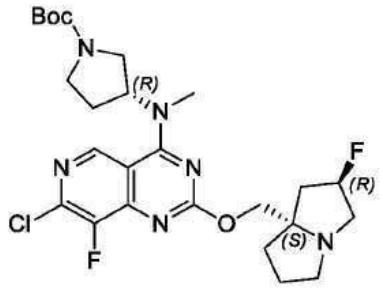
[3262] 다이옥세인(300 mL) 중 1-브로모-3-(메톡시메톡시)나프탈렌(5 g, 18.72 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(4.75 g, 18.72 mmol), [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드(1.37 g, 1.87 mmol) 및 아세트산;포타슘(3.67 g, 37.44 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였고, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 250 * 100 mm, 10 u; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 65%-95%, 20분)로 정제하여 2-[3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(5 g, 85.02%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.62 - 8.55 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (tt, *J* = 5.3, 7.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.33 (s, 12H). LCMS Rt = 0.929분, m/z = 314.2 $[M + H]^+$.



[3263]

[3264] **단계 3: 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트**

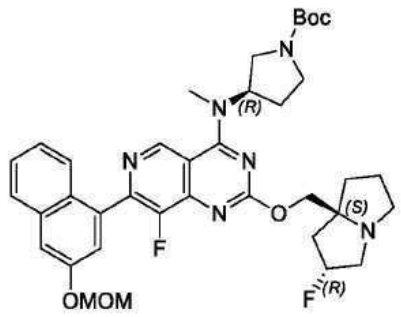
[3265] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(15 mL) 중 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘(7 g, 27.73 mmol)의 용액에 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(4.44 g, 22.18 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(10.75 g, 83.18 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(13 g, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.869분, m/z = 416.1 $[M + H]^+$.



[3266]

[3267] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

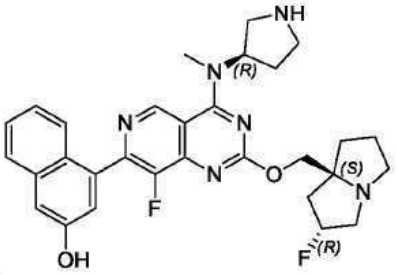
[3268] 다이옥세인(70 mL) 중 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(5.9 g, 14.17 mmol)의 용액에 [(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메탄올(6.77 g, 42.52 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(7.33 g, 56.69 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 30-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(5.7 g, 74%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.655분, m/z = 539.1 $[M + H]^+$.



[3269]

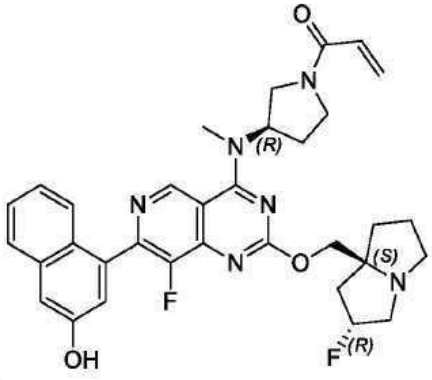
[3270] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3271] 다이옥세인(10 mL) 및 물(3 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(590 mg, 1.09 mmol), 2-[3-(메톡시메톡시)-1-나프틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(684.92 mg, 2.18 mmol), 인산 포타슘(694.12 mg, 3.27 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;다이사이클로헥실-[3-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(85.76 mg, 109.00 umol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(트라이플루오로아세트산)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(230 mg, 31%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.241분, m/z = 690.3 $[M + H]^+$.

[3272] 

[3273] **단계 6: 4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올**

[3274] 다이클로로메테인(0.5 mL) 및 트라이플루오로아세트산(0.5 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(49 mg, 70.93 umol)의 혼합물을 0.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.435분, m/z = 546.3 $[M + H]^+$.

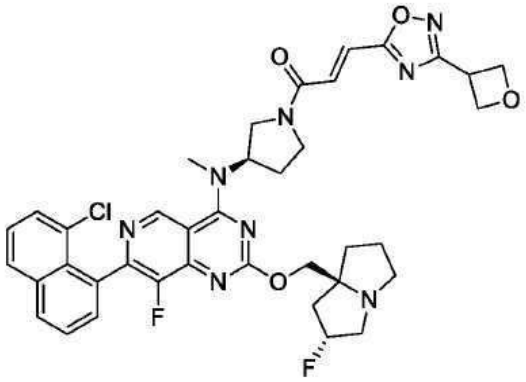
[3275] 

[3276] **단계 7: 1-((*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3277] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(3.34 mg, 6%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.50 (s, 1H), 8.06

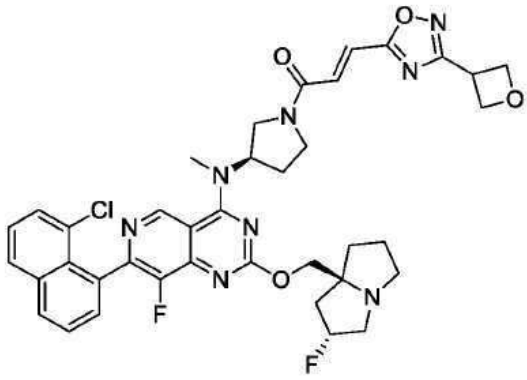
(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 6.85 (dt, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 5.95 (ddd, *J* = 2.3, 7.3, 10.1 Hz, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.81 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.6, 12.8 Hz, 1H), 3.74 (br s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H). LCMS Rt = 2.711분, m/z = 600.3 $[M + H]^+$.

[3278] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.711분, ESI+ 실측치 [M+H] = 600.3.



[3279]

[3280] **실시예 159(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



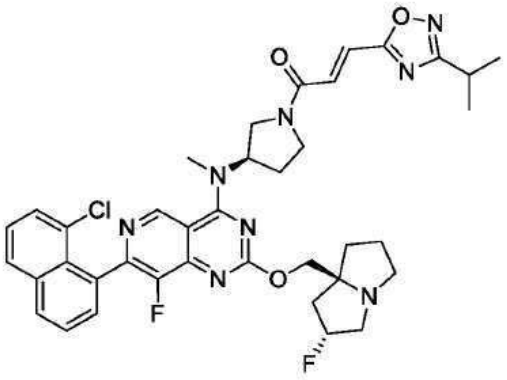
[3281]

[3282] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3283] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-75%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(25.43 mg, 19.36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 5.00 (dt, J = 6.1, 8.2 Hz, 2H), 4.89 - 4.77 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.94 -

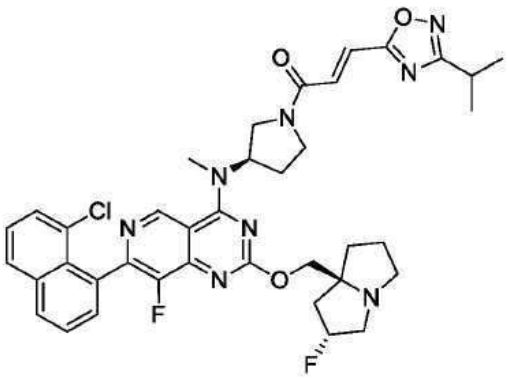
1.82 (m, 3H). LCMS Rt = 2.159분, m/z = 742.3 $[M + H]^+$.

[3284] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.159분, ESI+ 실측치 [M+H] = 742.3



[3285]

[3286] **실시예 160(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

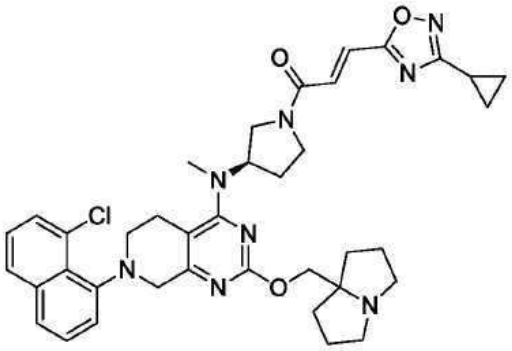


[3287]

[3288] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

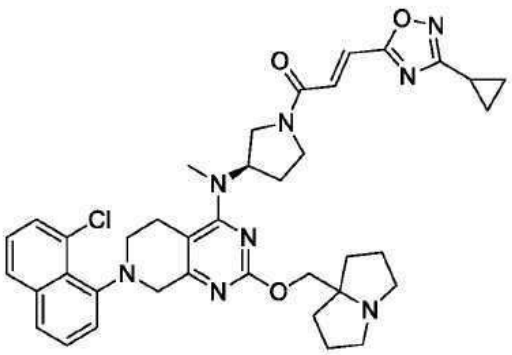
[3289] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(40.11 mg, 11.07%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.08 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.07 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 6H). LCMS Rt = 2.285분, m/z = 728.3 $[M + H]^+$.

[3290] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.285분. ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[3291]

[3292] **실시예 161(방법 4): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

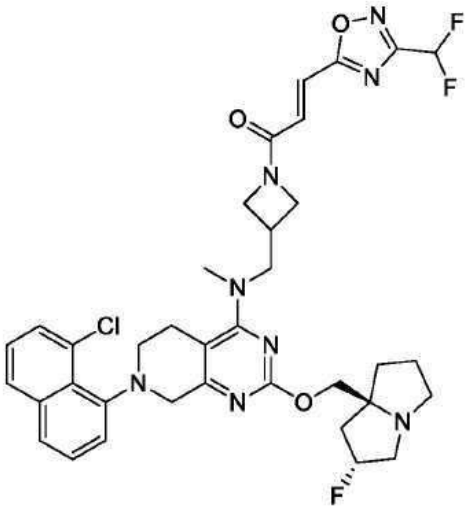


[3293]

[3294] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

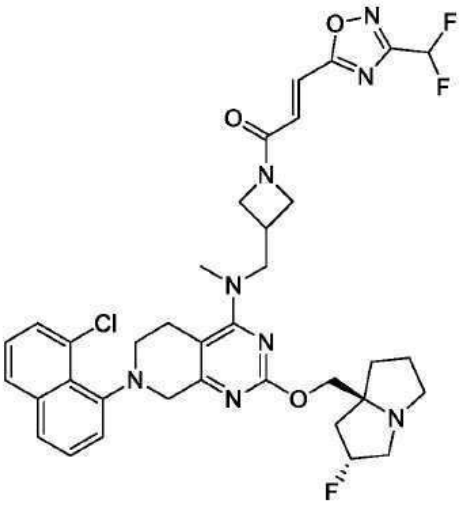
[3295] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(옥세탄-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(51.9 mg, 15.73%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.87 - 3.64 (m, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 3.34 - 3.06 (m, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 5H), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.13 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.93 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 2H). LCMS Rt = 3.268분, m/z = 694.3 [M + H]+.

[3296] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.268분, ESI+ 실측치 [M+H] = 694.3.



[3297]

[3298] **실시예 162(방법 4): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

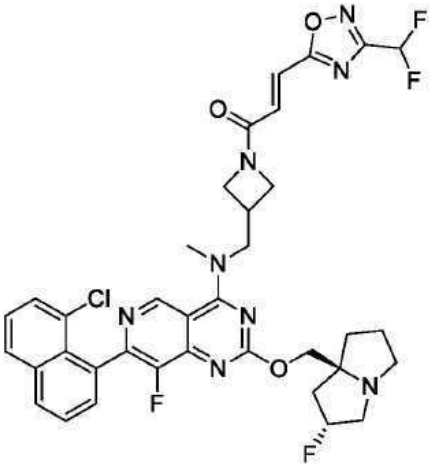


[3299]

[3300] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

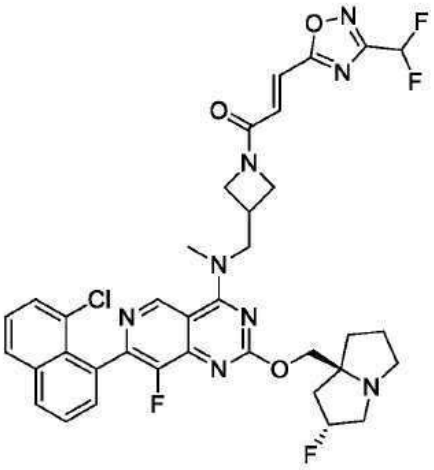
[3301] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 55%-90%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(10.21 mg, 5.84%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.16 - 6.88 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.42 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 8H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.66 (br d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 3H). LCMS Rt = 3.440분, m/z = 722.3 [M + H]+.

[3302] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.440분, ESI+ 실측치 [M+H] = 722.3.



[3303]

[3304] **실시예 163(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

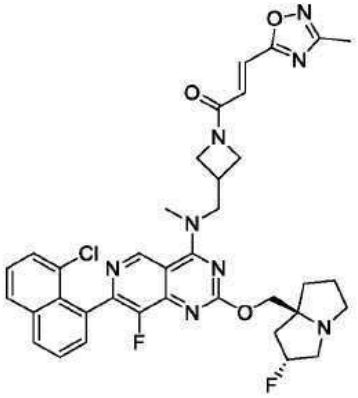


[3305]

[3306] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

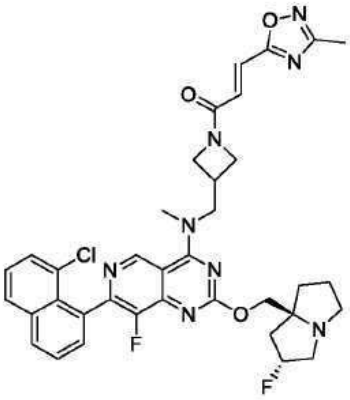
[3307] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(5.06 mg, 7.33%, 포메이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 3H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.08 (br d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.31 - 1.31 (m, 1H). LCMS Rt = 2.344분, m/z = 736.2 $[M + H]^{+}$.

[3308] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.344분, ESI+ 실측치 [M+H] = 736.2.



[3309]

[3310] **실시예 164(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

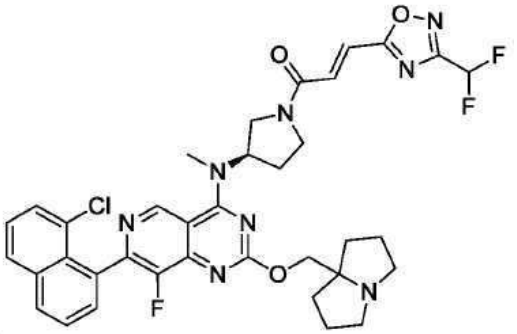


[3311]

[3312] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

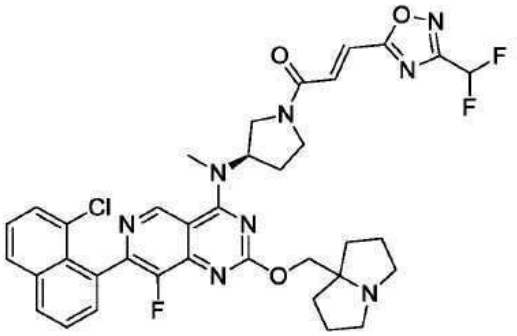
[3313] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(폼산)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(5.06 mg, 7.33%, 폼산 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.21 (m, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.17 (br d, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 3H). LCMS Rt = 2.212분, m/z = 700.3 $[M + H]^+$.

[3314] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.212분, ESI+ 실측치 [M+H] = 700.3.



[3315]

[3316] **실시예 165(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

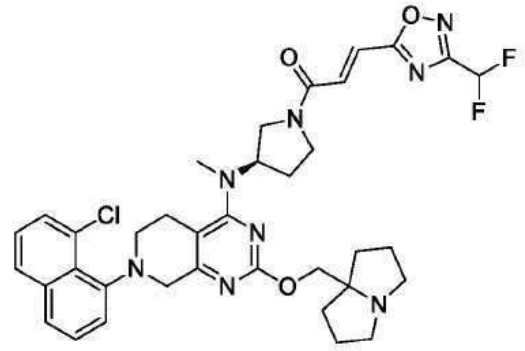


[3317]

[3318] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

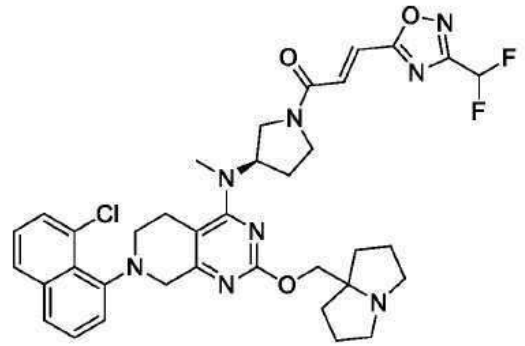
[3319] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(20.76 mg, 17.20%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 1H), 5.42 - 5.26 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 5H), 1.65 - 1.53 (m, 3H). LCMS Rt = 2.364분, m/z = 718.2 $[M + H]^+$.

[3320] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.364분, ESI+ 실측치 [M+H] = 718.2.



[3321]

[3322] **실시예 166(방법 4): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

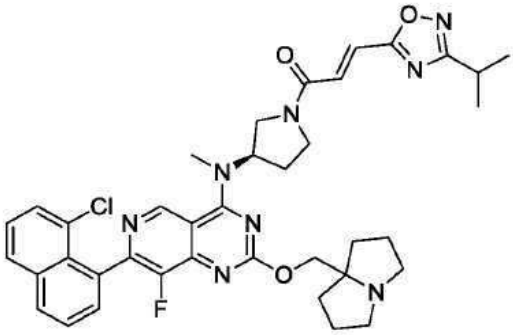


[3323]

[3324] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

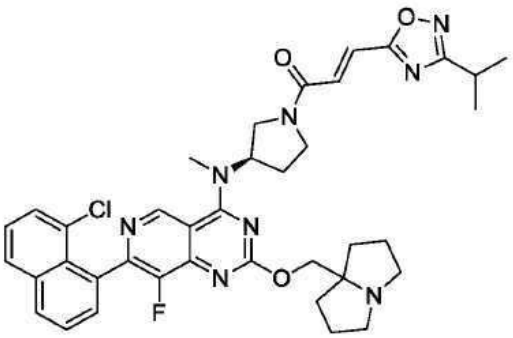
[3325] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 55%-90%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(51.9 mg, 15.73%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.73 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.88 (m, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.61 (m, 3H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 5H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.33 - 2.09 (m, 3H), 1.92 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 2H). LCMS Rt = 3.110분, m/z = 704.3 [M + H]+.

[3326] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.110분, ESI+ 실측치 [M+H] = 704.3.



[3327]

[3328] **실시예 167(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

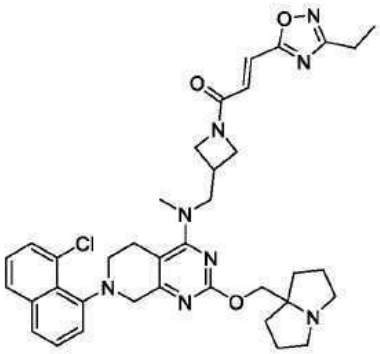


[3329]

[3330] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

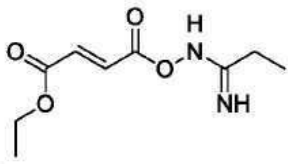
[3331] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: 컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(372.29 mg, 48.40%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.16 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 5.50 - 5.29 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.86 (tt, J = 6.6, 12.9 Hz, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.32 (dd, J = 7.0, 8.9 Hz, 6H). LCMS Rt = 3.000분, m/z = 710.3 $[M + H]^+$.

[3332] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.000분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.



[3333]

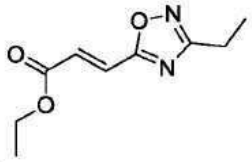
[3334] **실시예 168(방법 4): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[3335]

[3336] **단계 1: (*E*)-에틸 4-옥소-4-(프로피온이미드아미도옥시)뷰트-2-에노에이트**

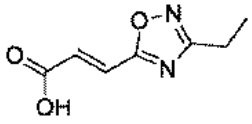
[3337] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 4-옥소-4-(프로피온이미드아미도옥시)뷰트-2-에노에이트(7.3g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.508분, m/z = 214.1 [M + H]+.



[3338]

[3339] **단계 2: (*E*)-에틸 3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

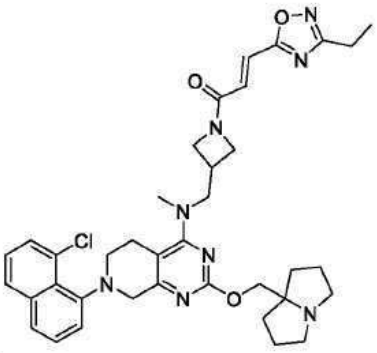
[3340] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(5g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.595분, m/z = 196.1 [M + H]+.



[3341]

[3342] **단계 4: (*E*)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[3343] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(4g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.435분, m/z = 168.1 [M + H]+.

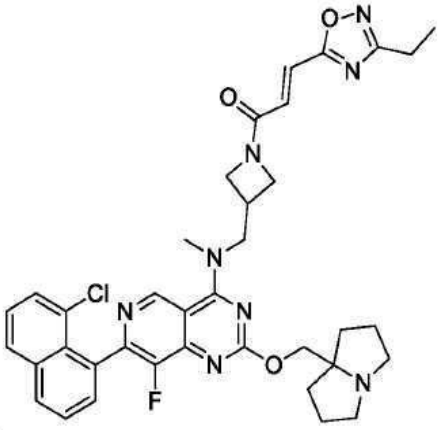


[3344]

[3345] **단계 5: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

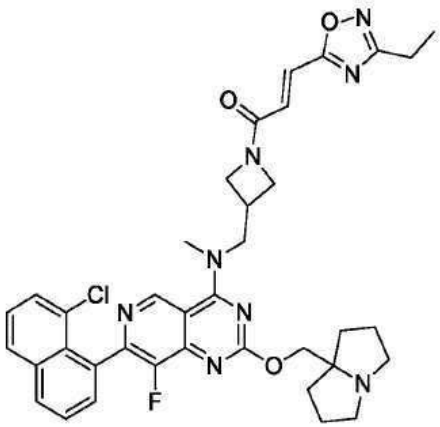
[3346] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(7.5 mg 6.45%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (dt, J = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 3H), 2.97 (br s, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 1.89 - 1.71 (m, 6H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H). LCMS Rt = 1.059분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.

[3347] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.059분, ESI+ 실측치 [M+H] = 682.3.



[3348]

[3349] **실시예 169(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

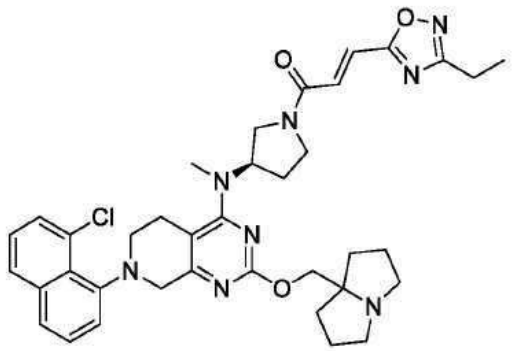


[3350]

[3351] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

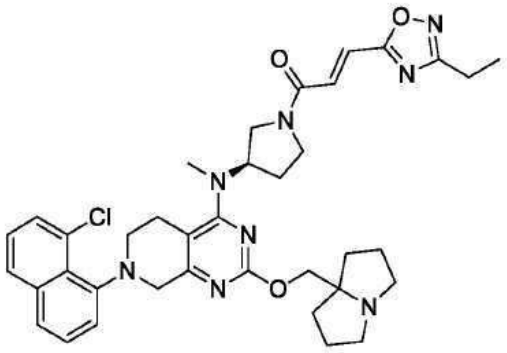
[3352] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(7.45 mg, 6.17%)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.21 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.90 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 5H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS Rt = 2.686분, m/z = 696.3 $[M + H]^+$.

[3353] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.686분, ESI+ 실측치 [M+H] = 696.3.



[3354]

[3355] **실시예 170(방법 4): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



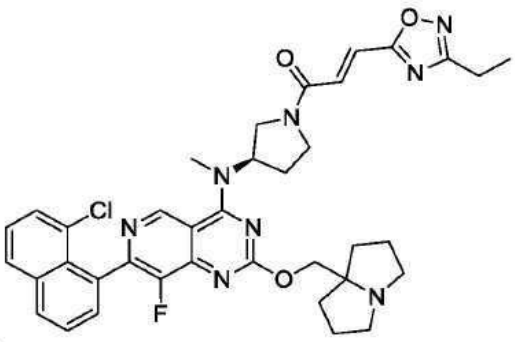
[3356]

[3357] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3358] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(15.56 mg, 23.79%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 3H), 3.76 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 3H), 2.51 (br s, 3H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 4H), 2.01 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.50 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS Rt = 3.204분, m/z = 682.3 [M + H]$^+$.

[3359] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.204분, ESI+ 실측치 [M+H] = 682.3.

[3360] **실시예 171(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



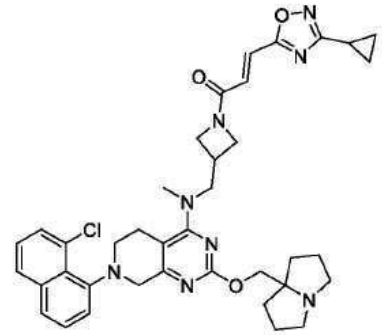
[3361]

[3362] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

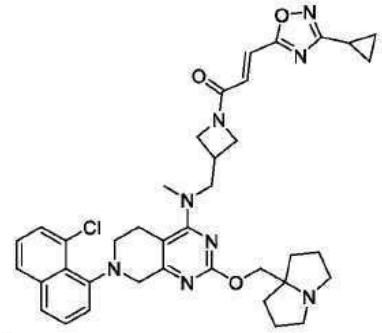
[3363] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로

프-2-엔-1-온(18.13 mg, 17.19%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 5.51 - 5.29 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.02 (br dd, *J* = 8.7, 12.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.79 (qd, *J* = 7.6, 10.9 Hz, 2H), 2.60 (qd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.32 (td, *J* = 7.5, 10.1 Hz, 3H). LCMS Rt = 2.227분, m/z = 696.3 $[M + H]^+$.

[3364] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.227분, ESI+ 실측치 [M+H] = 696.3.

[3365] 

[3366] **실시예 172(방법 4): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

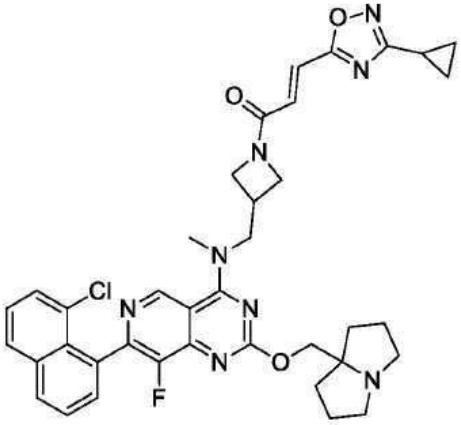
[3367] 

[3368] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3369] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(15.54 mg, 15.26%)을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (dt, J = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.13 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.84 - 3.63 (m, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 3H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.65 (br s, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H) LCMS Rt = 2.204분, m/z = 694.3 [M + H]+.

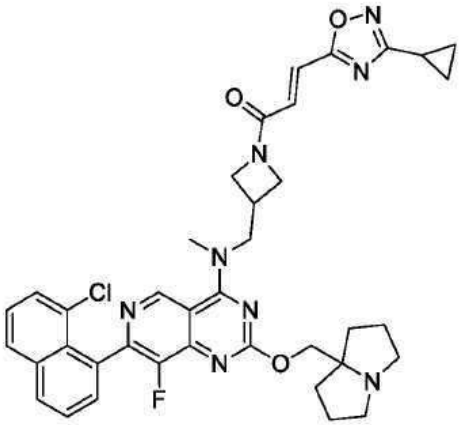
[3370] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.204분, ESI+ 실측

치 [M+H] = 694.3.



[3371]

[3372] **실시예 173(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



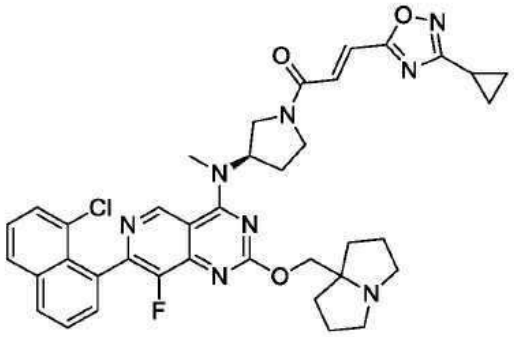
[3373]

[3374] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3375] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(50.12 mg, 25.96%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.31 (br s, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 6H), 1.77 - 1.67 (m, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 2H), 1.06 - 1.02 (m, 2H). LCMS Rt = 2.747분, m/z = 708.3 $[M + H]^+$.

[3376] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.747분, ESI+ 실측치 [M+H] = 708.3.

[3377] **실시예 174(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

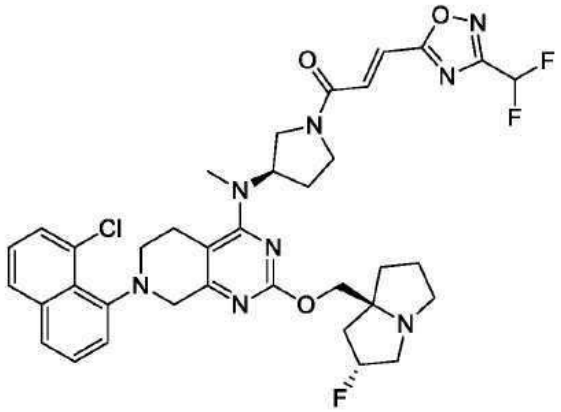


[3378]

[3379] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

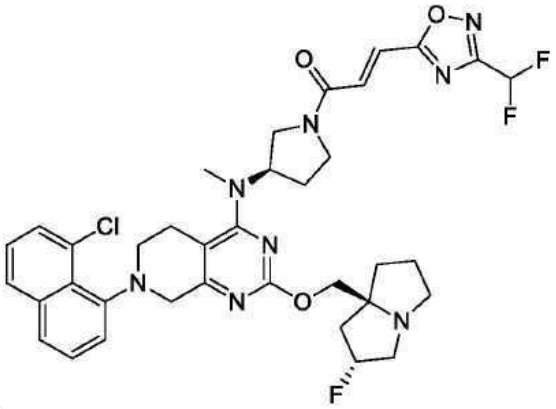
[3380] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(28 mg, 20.77%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.21 (m, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 5.53 - 5.34 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.73 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 5H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H). LCMS Rt = 2.257분, m/z = 708.3 $[M + H]^+$.

[3381] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.257분, ESI+ 실측치 [M+H] = 708.3.



[3382]

[3383] **실시예 175(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

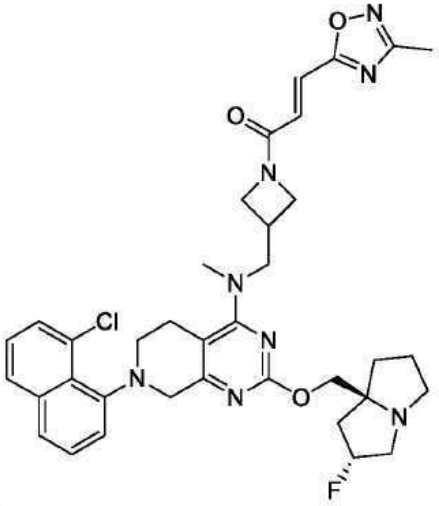


[3384]

[3385] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

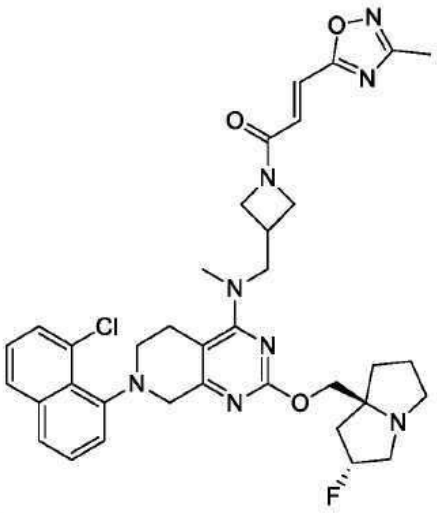
[3386] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(다이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(5.63 mg, 10.36%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.72 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.34 (m, 6H), 7.20 - 6.89 (m, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 1H), 4.28 (br dd, J = 5.1, 17.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.29 - 3.10 (m, 5H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 2.07 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 3H). LCMS Rt = 3.328분, m/z = 722.3 [M + H]+.

[3387] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.328분, ESI+ 실측치 [M+H] = 722.3.



[3388]

[3389] **실시예 176(방법 4): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

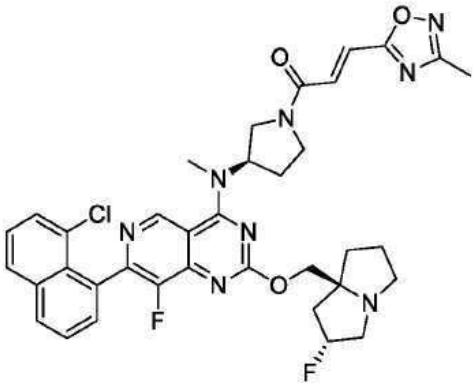


[3390]

[3391] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

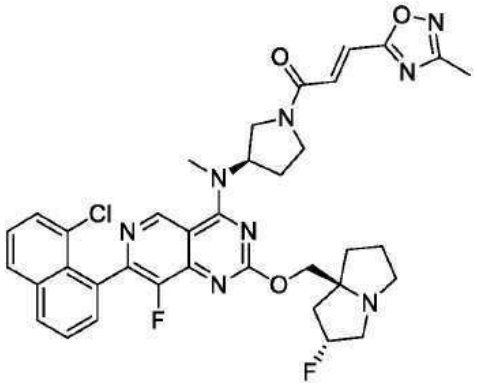
[3392] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(18.11 mg, 11.56%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.9, 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.40 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 6.5, 11.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.48 (m, 4H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 8H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.07 (br s, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 3H). LCMS Rt = 3.324분, m/z = 686.3 [M + H]+.

[3393] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.324분, ESI+ 실측치 [M+H] = 686.3.



[3394]

[3395] **실시예 177(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

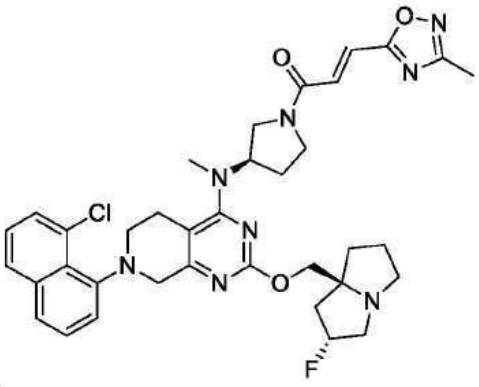


[3396]

[3397] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

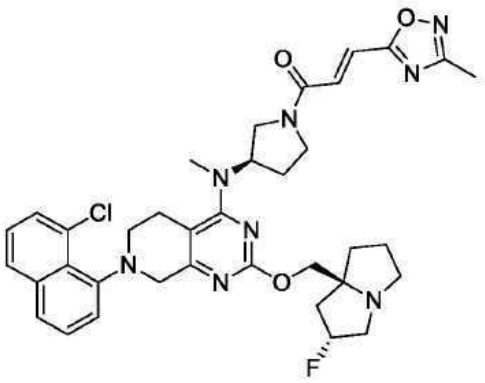
[3398] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(10.07 mg, 15.89%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 - 9.16 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 3H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.71 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.38 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 3H). LCMS Rt = 3.047분, m/z = 700.3 $[M + H]^+$.

[3399] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.047분, ESI+ 실측치 [M+H] = 700.3



[3400]

[3401] **실시예 178(방법 4): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

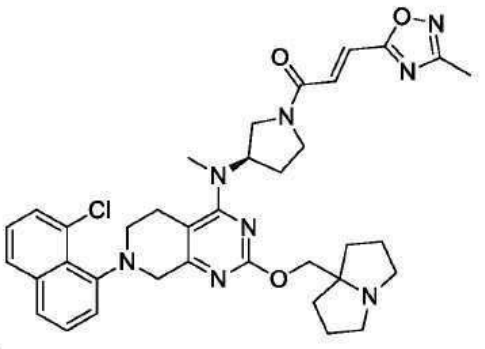


[3402]

[3403] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

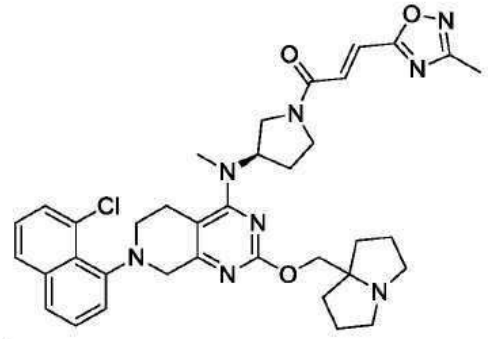
[3404] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(17.87 mg,12.03%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.92 - 4.74 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 2.99 (br d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.41 (br d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.15 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.08 (br s, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 3H). LCMS Rt = 2.318분, m/z = 686.3 [M + H]+.

[3405] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.318분, ESI+ 실측치 [M+H] = 686.3.



[3406]

[3407] **실시예 179(방법 4): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

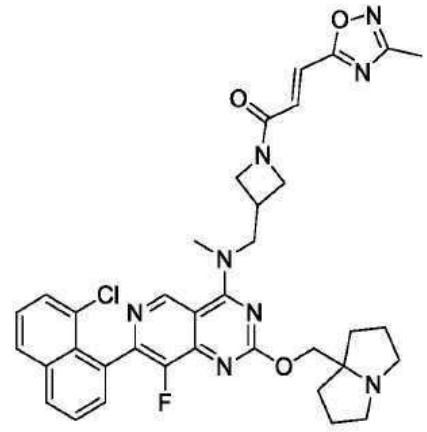


[3408]

[3409] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

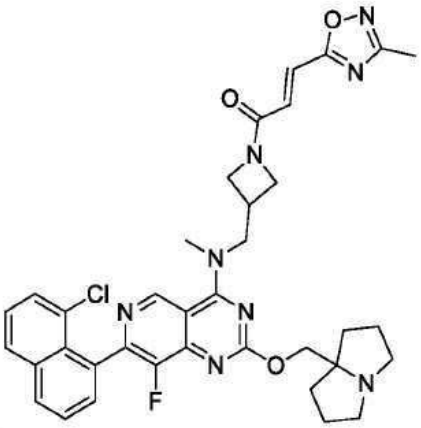
[3410] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄)-아세토나이트릴]; B%: 60%-90%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(17.87 mg,12.03%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.07 - 3.85 (m, 4H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 3H), 2.91 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 5H), 1.66 - 1.47 (m, 3H) LCMS Rt = 2.336분, m/z = 668.3 [M + H]+.

[3411] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.336분, ESI+ 실측치 [M+H] = 668.3



[3412]

[3413] **실시예 180(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

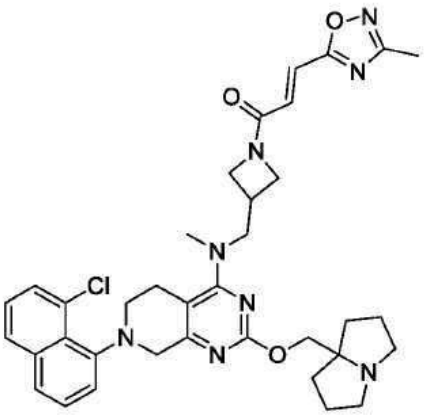


[3414]

[3415] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

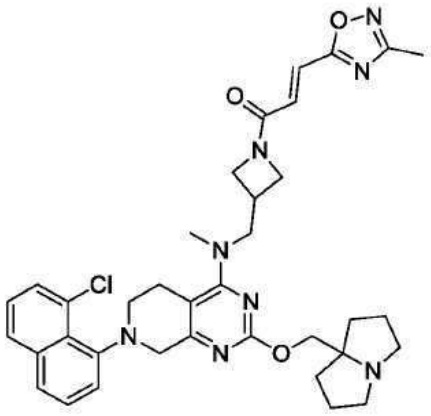
[3416] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(12.75 mg, 11.22%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 1.97 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H). LCMS Rt = 2.541분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.

[3417] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.541분, ESI+ 실측치 [M+H] = 682.3.



[3418]

[3419] **실시예 181(방법 4): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

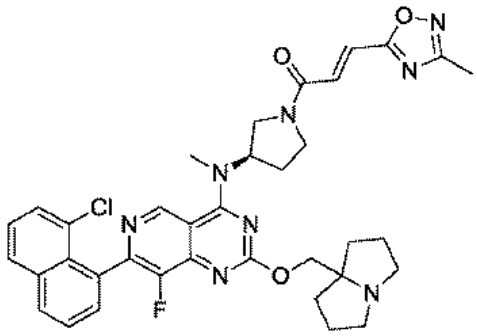


[3420]

[3421] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

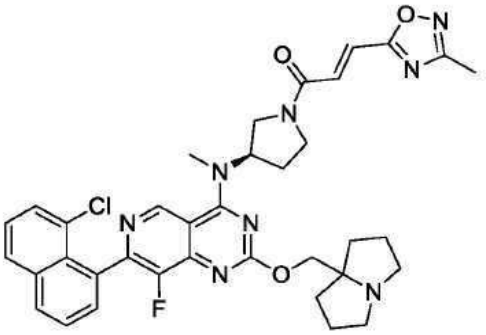
[3422] **방법 #4, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(탄산수소 암모늄]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(19.84 mg,21.32%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 4.38 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.85 - 3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 5H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H) LCMS Rt = 2.945분, m/z = 668.3 [M + H]+.

[3423] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.945분, ESI+ 실측치 [M+H] = 668.3



[3424]

[3425] **실시예 182(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

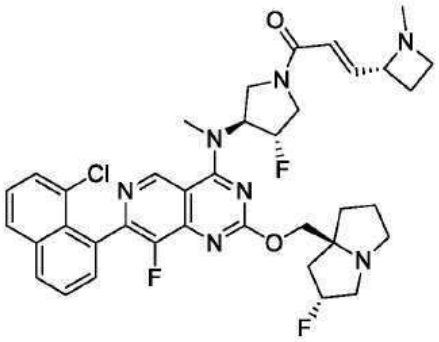


[3426]

[3427] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

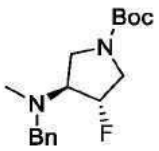
[3428] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(27.19 mg, 20.84%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 - 9.15 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 2H). LCMS Rt = 2.177분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.

[3429] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.177분, ESI+ 실측치 [M+H] = 682.3.



[3430]

[3431] **실시예 183(방법 11): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

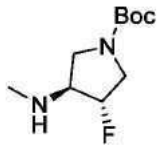


[3432]

[3433] **단계 1: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

[3434] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였고, 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(2.01 g, 66.56%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS

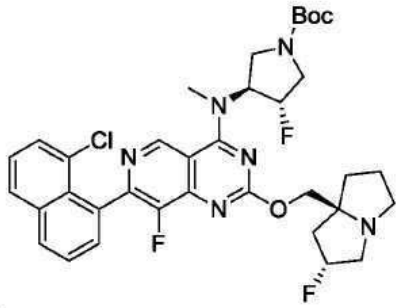
Rt = 0.617분, m/z = 308.2 $[M + H]^+$.



[3435]

[3436] **단계 2: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

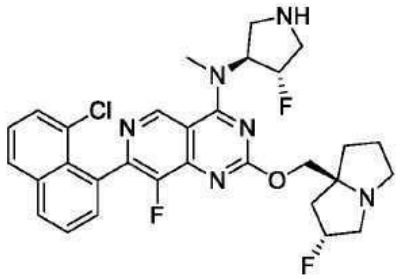
[3437] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 벤질기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(6.3 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.525분, m/z = 218.1 $[M + H]^+$.



[3438]

[3439] **단계 3: (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

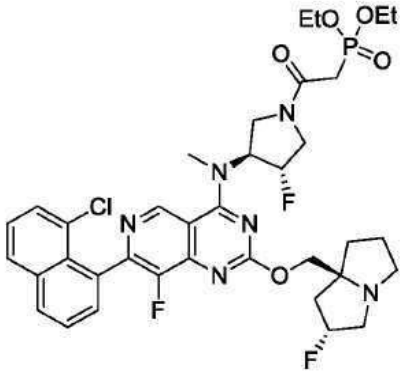
[3440] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18(250 * 70 mm, 15 um); 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 33%-63%, 22분)로 정제하여 (3*S*,4*S*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(270 mg, 77.70%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.770분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



[3441]

[3442] **단계 4: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

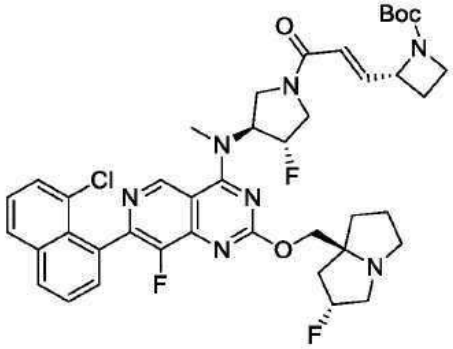
[3443] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(255 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.617분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



[3444]

[3445] **단계 5: 다이에틸 (2-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

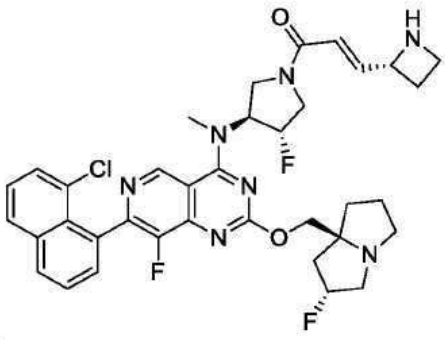
[3446] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: C18-1 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-60%, 8분)로 정제하여 다이에틸 (2-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(180 mg, 54.07%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.696분, m/z = 760.3 $[M + H]^+$.



[3447]

[3448] **단계 6: (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

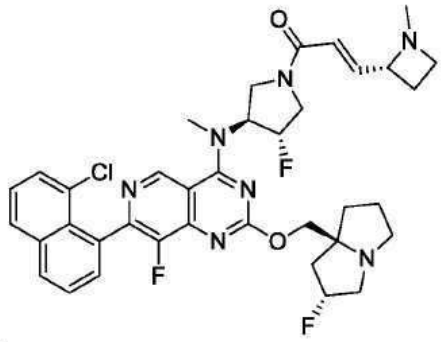
[3449] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 호너-워즈워스-에몬스 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(110 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.751분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[3450]

[3451] **단계 7: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3452] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.625분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

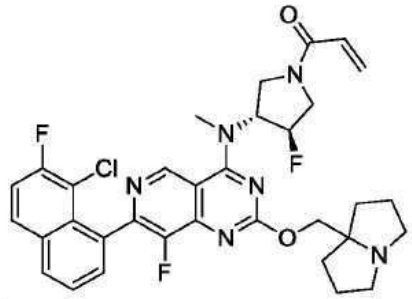


[3453]

[3454] **단계 8: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

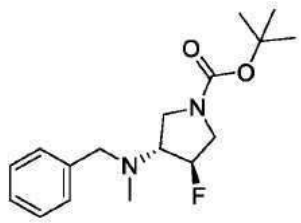
[3455] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(7.82 mg, 6.99%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.37 (br dd, J = 4.1, 15.0 Hz, 1H), 5.69 - 5.47 (m, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 3H), 3.96 - 3.62 (m, 3H), 3.49 (br d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 2.24 (br d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 4H). LCMS Rt = 2.823분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[3456] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.823분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[3457]

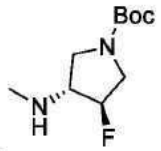
[3458] **실시예 184(방법 1): 1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3459]

[3460] **단계 1: (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

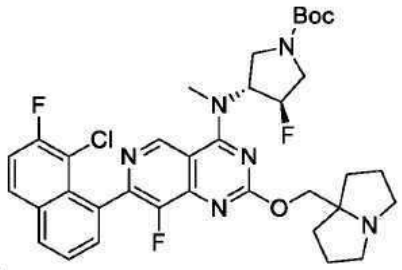
[3461] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-(벤질(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(15 g, 99.34%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.627분, m/z = 308.2 $[M + H]^+$.



[3462]

[3463] **단계 2: (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

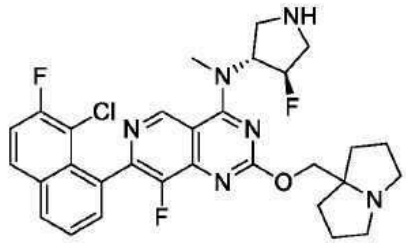
[3464] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 벤질기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(12 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.525분, m/z = 218.1 $[M + H]^+$.



[3465]

[3466] **단계 3: (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

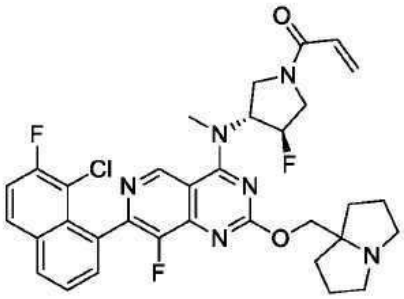
[3467] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(90 mg, 10.88%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.771분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



[3468]

[3469] **단계 4: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

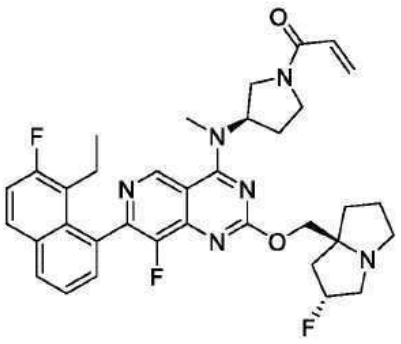
[3470] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.764분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.

[3471] 

[3472] **단계 5: 1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3473] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(4.94 mg, 5.75%, 포메이트 염)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 16.8 Hz, J = 10.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.39 (m, 1H), 5.76 - 5.81 (m, 1H), 5.62 (dt, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 5.26 - 5.45 (m, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.23 (m, 1H), 3.78 - 4.04 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 3.30 (br dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 2H), 2.79 - 2.87 (m, 2H), 2.12 (br dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.89 (m, 2H). LCMS Rt = 2.722분, m/z = 636.2 $[M + H]^+$.

[3474] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.722분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.2.

[3475] 

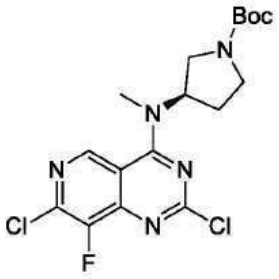
[3476] **실시예 185(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3477]

[3478] **단계 1: 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

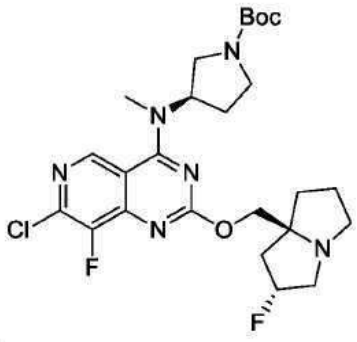
[3479] 무수 톨루엔(600 mL) 중 7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-2,4-다이올(100 g, 464 mmol) 및 트라이클로로포스페이트(500 mL)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(148 g, 1.15 mol)을 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(117 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.725 분, m/z = 251.9 $[M + H]^+$.



[3480]

[3481] **단계 2: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3482] 테트라하이드로퓨란(2400 mL) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(119 g, 927 mmol) 중 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(177 g, 701 mmol)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(79 g, 394 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(400 mL)로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(120 g, 62.18%)를 담황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.798분, m/z = 416.1 $[M + H]^+$.

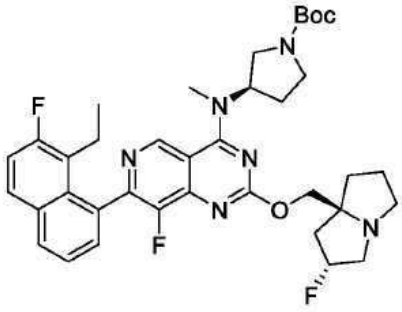


[3483]

[3484] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3485] 다이옥세인(1000 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(38.24 g, 240.22 mmol) 및 4A MS(25 g)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(50 g, 120.11 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(46.57 g, 360.34 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 24시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크

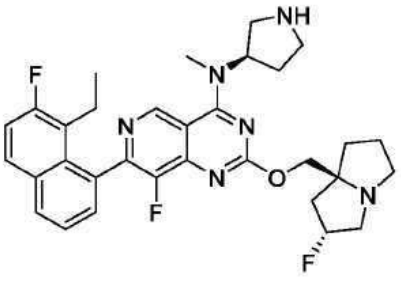
를 석유 에터:아세트산 에틸(14 L, 2.5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 0.545분, m/z = 539.2 $[M + H]^+$.



[3486]

[3487] **단계 4: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3488] 다이옥세인(150 mL) 및 물(50 mL) 중 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2 g, 3.71 mmol), 2-(8-에틸-7-플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.67 g, 5.57 mmol), 인산 포타슘(2.36 g, 11.13 mmol) 및 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II)(583.88 mg, 742.09 umol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였고, 혼합물을 12시간 동안 60 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 90 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 250 * 70 mm # 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 20분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 34.08%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.596분, m/z = 677.3 $[M + H]^+$.

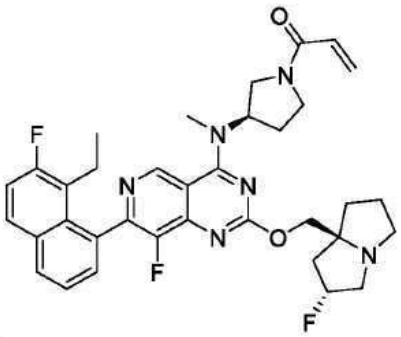


[3489]

[3490] **단계 5: 7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3491] 아세트산 에틸(10 mL) 중 4 M의 염산 중 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(235 mg, 297.17 umol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 용액을 0.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없

이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.537분, m/z = 577.3 $[M + H]^+$.

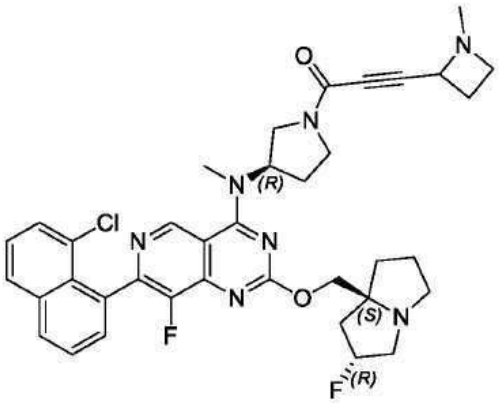


[3492]

[3493] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

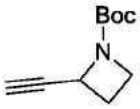
[3494] 다이클로로메테인(2 mL) 중 7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 326.20 umol, 하이드로클로라이드 염) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(210.79 mg, 1.63 mmol)의 용액에 (아세트산 에틸 중) 아크릴산(47.01 mg, 652.41 umol) 및 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피네인-2,4,6-트라이옥사이드(415.17 mg, 652.41 umol, 50% 순도)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(83.75 mg, 40.46%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 1H), 6.24 (td, J = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.2, 5.9, 10.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.77 (m, 2H), 3.66 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS Rt = 3.095분, m/z = 631.3 $[M + H]^+$.

[3495] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.095분, ESI+ 실측치 [M+H] = 631.3.



[3496]

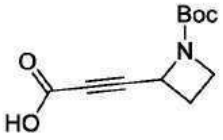
[3497] **실시예 186(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**



[3498]

[3499] **단계 1: 삼차-뷰틸 2-에타인일아제티딘-1-카복실레이트**

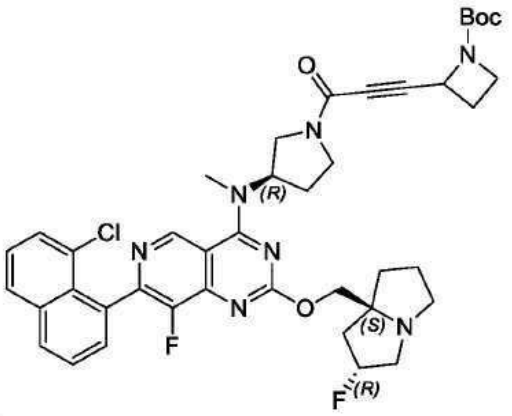
[3500] 메탄올(5 mL) 중 삼차-뷰틸 2-폼일아제티딘-1-카복실레이트(400 mg, 2.16 mmol)의 용액에 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(622.32 mg, 3.24 mmol) 및 탄산 포타슘(596.94 mg, 4.32 mmol)을 첨가하였고, 반응물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-15% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 2-에타인일아제티딘-1-카복실레이트(280 mg, 71.54%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.76 - 4.67 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).



[3501]

[3502] **단계 2: 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-2-일)프로피올산**

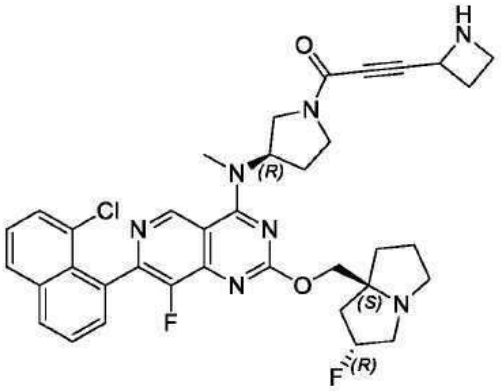
[3503] 테트라하이드로퓨란(1 mL) 중 삼차-뷰틸 2-에타인일아제티딘-1-카복실레이트(50 mg, 275.89 umol)의 용액에 뷰틸 리튬(2.5 M, 143.46 uL)을 -70 ℃에서 적가하고 1시간 동안 교반한 후 드라이콜드(drikold)를 첨가하였다(12.14 mg, 275.89 umol). 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄(1 mL)으로 퀜칭하고 진공하에 농축 건조시켰다. 조생성물을 메탄올로 연화하고 여과하여 여과물을 얻었다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-2-일)프로피올산(75 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[3504]

[3505] **단계 3: 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

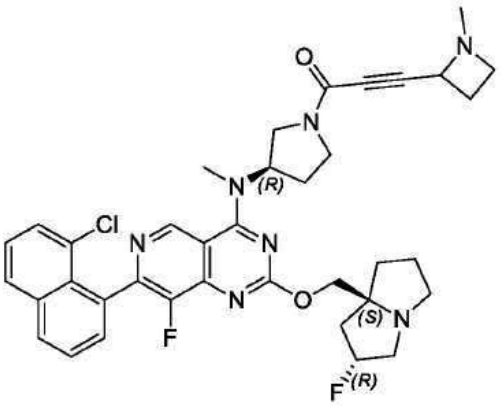
[3506] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(140 mg, 95.96%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.677분, m/z = 771.3 $[M + H]^+$.



[3507]

[3508] **단계 4: 3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-아인-1-온**

[3509] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 3-(아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-아인-1-온(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.531분, m/z = 671.3 $[M + H]^+$.

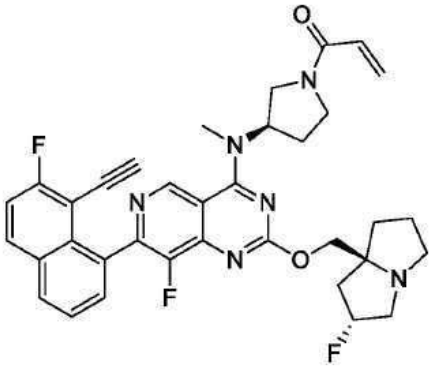


[3510]

[3511] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[3512] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시키고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(12.47 mg, 12.22%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 - 9.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 4.02 - 3.62 (m, 4H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 3.27 (tdd, J = 3.9, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 2.10 (br d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 3H). LCMS Rt = 2.966분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

[3513] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.966분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.



[3514]

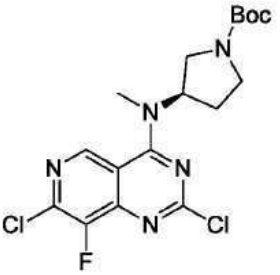
[3515] **실시예 187(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3516]

[3517] **단계 1: 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

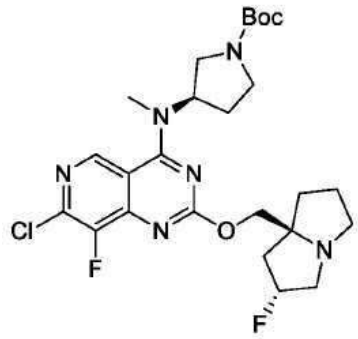
[3518] 무수 톨루엔(600 mL) 중 7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-2,4-다이올(100 g, 464 mmol) 및 트라이클로로포스페이트(500 mL)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(148 g, 1.15 mol)을 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(117 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.725분, m/z = 251.9 $[M + H]^+$.



[3519]

[3520] **단계 2: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

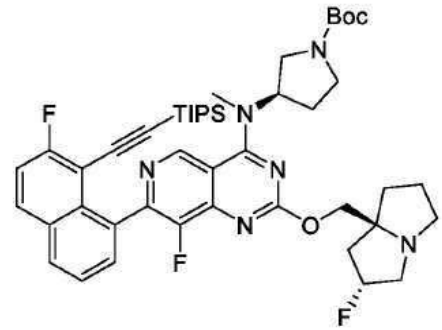
[3521] 테트라하이드로퓨란(2400 mL) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(119 g, 927 mmol) 중 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(177 g, 701 mmol)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(79 g, 394 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(400 mL)로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(120 g, 62.18%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.798분, m/z = 416.1 $[M + H]^+$.



[3522]

[3523] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3524] 다이옥세인(1000 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(38.24 g, 240.22 mmol) 및 4A MS(25 g)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(50 g, 120.11 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(46.57 g, 360.34 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 24시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 석유 에터:아세트산 에틸(14 L, 2.5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 0.545분, m/z = 539.2 $[M + H]^+$.

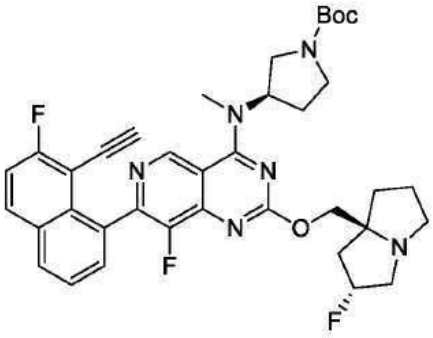


[3525]

[3526] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3527] 다이옥세인(500 mL) 및 물(100 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(21.34 g, 39.59 mmol)의 용액에 [2-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-나프틸]에타인일-트라이아이소프로필-실레인(18.81 g, 41.57 mmol), 인산 포타슘(25.21 g, 118.77 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;비스(1-아다만틸)-뷰틸-포스페인(2.65 g, 3.96 mmol)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 12시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 감압 농축하여 다이옥세인을 제거하고 물(500 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 테트라하이드로퓨란)로 정제하였다. 생성물을 아세트산 에틸(220 mL)에 용해시킨 후 2-실릴에테인싸이올(10 g, 108.42 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 12시간 동안 75 ℃에서 교반하여 Pd 잔류물을 제거하였다. 반응 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아

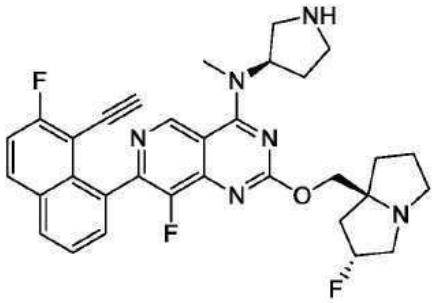
이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(25 g, 76.16%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.872분, m/z = 829.4 $[M + H]^+$.



[3528]

[3529] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3530] 아세토나이트릴(120 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7 g, 8.44 mmol)의 용액에 플루오린화 세슘(7.70 g, 50.66 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물(200 mL)을 첨가하고 감압 농축하여 아세토나이트릴을 제거하고, 물(100 mL)로 더 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(180 mL, 5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(4.5 g, 79.23%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 5.0, 11.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H). LCMS Rt = 0.673분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.

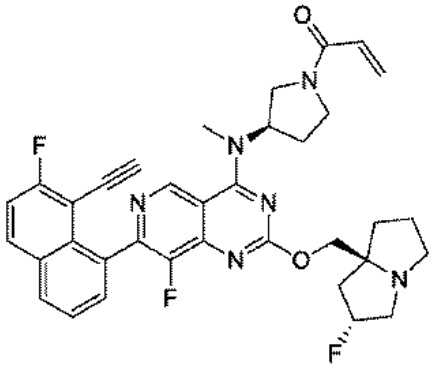


[3531]

[3532] **단계 6: 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3533] 염산/다이옥세인(4 M, 80 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 7.43 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(4.8 g, 미정제, 2 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt =

0.558분, m/z = 573.3 $[M + H]^+$.

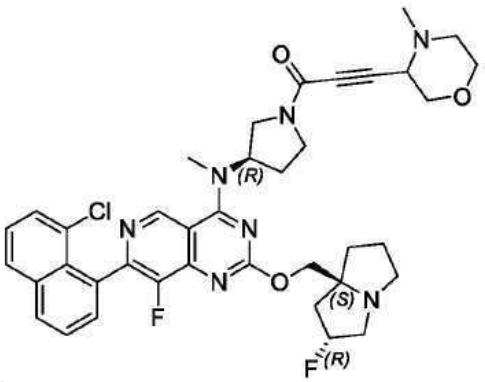


[3534]

[3535] **단계 7: 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3536] 테트라하이드로퓨란(1.5 L) 및 물(0.3 L) 중 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(50 g, 77.45 mmol, 이중 하이드로클로라이드 염)의 용액에 탄산수소 소듐(50.26 g, 619.63 mmol) 및 프로프-2-엔오일 클로라이드(14.02 g, 154.91 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(1.5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 아세트산 에틸:석유 에터(1:1, 1 L)의 혼합물에서 밤새 연화하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시키고 아세트산 에틸:에탄올(8:1, 600 mL)의 혼합물에서 연화한 후 여과하였다. 필터 케이크를 건조시킨 후 아세트산 에틸:에탄올(5:1, 500 mL)에 60 ℃에서 용해시킨 후 석유 에터(500 mL)를 첨가하여 과포화 용액을 형성하고 여과하였다. 여과물을 냉각하고 석유 에터(500 mL)를 서서히 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하여 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(26 g, 53.57%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.17 - 9.14 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (dt, J = 10.4, 16.0 Hz, 1H), 6.24 (td, J = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.4, 5.2, 10.2 Hz, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 3H). LCMS Rt = 3.787분, m/z = 627.3 $[M + H]^+$.

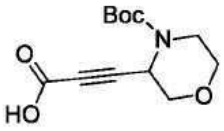
[3537] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.787분, ESI+ 실측치 [M+H] = 627.3.



[3538]

[3539] **실시예 188(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(4-메틸모폴린-3-**

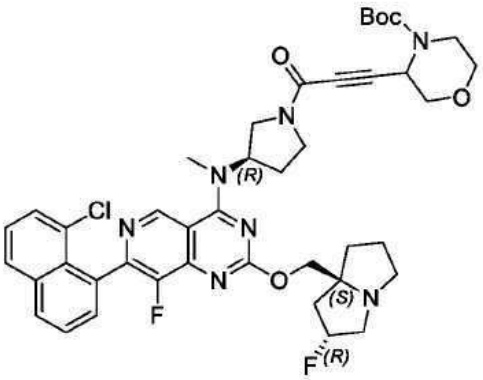
일)프로프-2-아인-1-온



[3540]

[3541] **단계 1: 3-(4-(삼차-뷰톡시카보닐)모폴린-3-일)프로피올산**

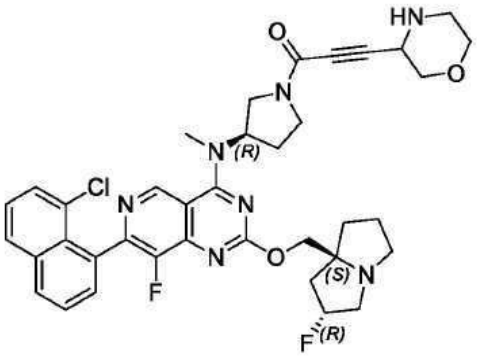
[3542] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다 수성층을 진공하에 농축 건조시켜 3-(4-(삼차-뷰톡시카보닐)모폴린-3-일)프로피올산(90 mg, 미정제)을 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.99 - 4.64 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.51 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 9H).



[3543]

[3544] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)모폴린-4-카복실레이트**

[3545] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)모폴린-4-카복실레이트(140 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.661분, m/z = 801.3 $[M + H]^+$.

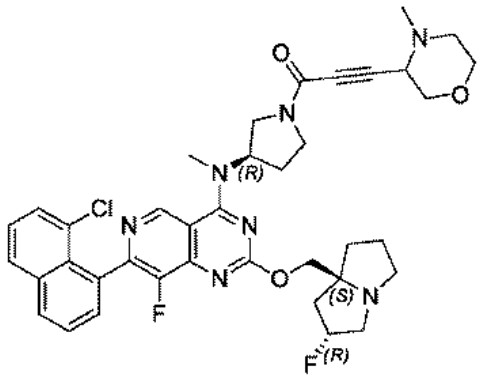


[3546]

[3547] **단계 4: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온**

[3548] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하

였다. LCMS Rt = 0.547분, m/z = 701.3 $[M + H]^+$.

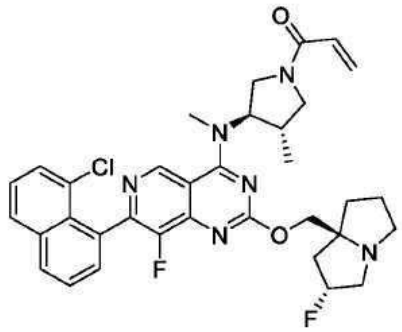


[3549]

[3550] **단계 5: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(4-메틸모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온**

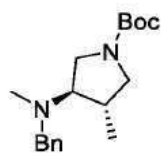
[3551] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시키고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(4-메틸모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온(19.50 mg, 22.94%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 5H), 3.50 - 3.39 (m, 5H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 5H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 4H). LCMS Rt = 2.916분, m/z = 715.3 $[M + H]^+$.

[3552] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.916분, ESI+ 실측치 [M+H] = 715.3.



[3553]

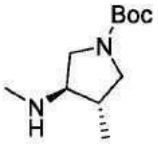
[3554] **실시예 189(방법 1): 1-((3*R*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3555]

[3556] **단계 1: 삼차-뷰틸 (3*R*,4*S*)-3-(벤질(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

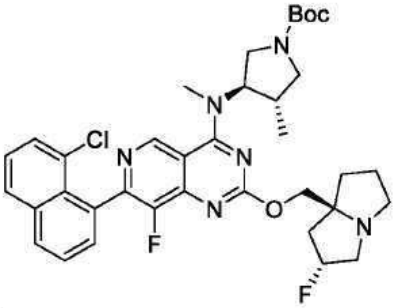
[3557] **방법 #6, 단계 1**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*R*,4*S*)-3-(벤질(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(1.9 g, 86.21%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.613분, m/z = 304.2 $[M + H]^+$.



[3558]

[3559] **단계 2: 삼차-뷰틸 (3*S*,4*R*)-3-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

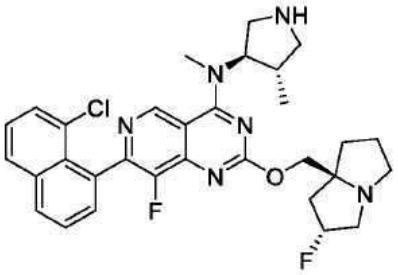
[3560] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 벤질기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 여과하고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (3*S*,4*R*)-3-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.1 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[3561]

[3562] **단계 3: 삼차-뷰틸 (3*R*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

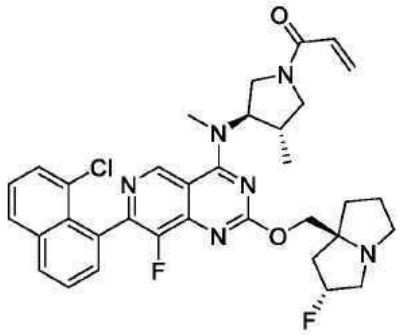
[3563] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 30%-70%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*R*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(140 mg, 22.12%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.782분, m/z = 678.3 $[M + H]^+$.



[3564]

[3565] **단계 4: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((3*R*,4*S*)-4-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3566] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((3*R*,4*S*)-4-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(90 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.632분, m/z = 578.2 $[M + H]^+$.

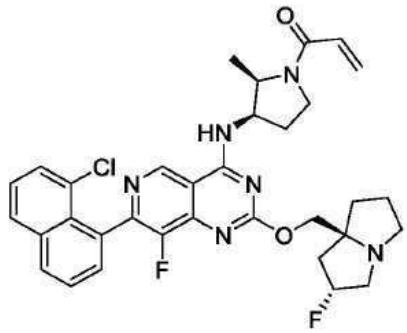


[3567]

[3568] **단계 5: 1-((3*R*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

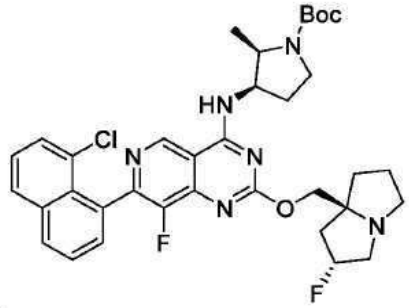
[3569] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-60%, 8분)로 정제하여 1-((3*R*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(35.99 mg, 43.78%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.25 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.60 (td, J = 10.7, 16.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.28 (dt, J = 1.7, 10.0 Hz, 1H), 3.17 (br d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.16 (br s, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 3H). LCMS Rt = 2.206분, m/z = 632.3 $[M + H]^+$.

[3570] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.206분, ESI+ 실측치 [M+H] = 632.3.



[3571]

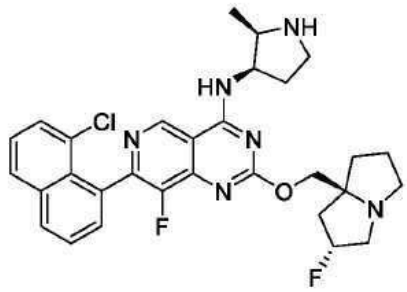
[3572] **실시예 190(방법 1): 1-((2*R*,3*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3573]

[3574] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2*R*,3*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

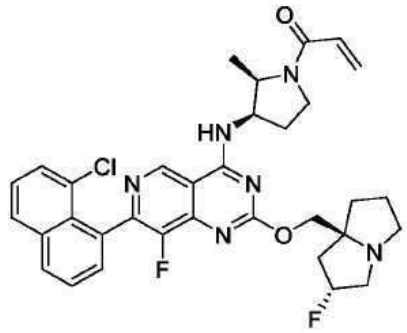
[3575] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*R*,3*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(80 mg, 30.15%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.763분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$.



[3576]

[3577] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-((2*R*,3*R*)-2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3578] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-((2*R*,3*R*)-2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.618분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.



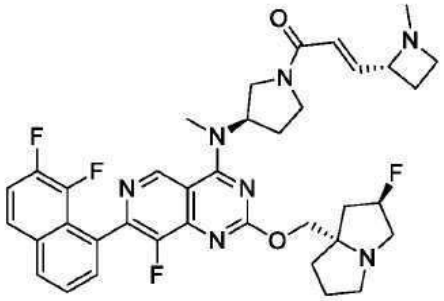
[3579]

[3580] **단계 3: 1-((2*R*,3*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3581] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 1-((2*R*,3*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(5.02 mg, 9.05%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 6.20 (br dd, J = 7.3, 16.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.08 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 3H). LCMS Rt =

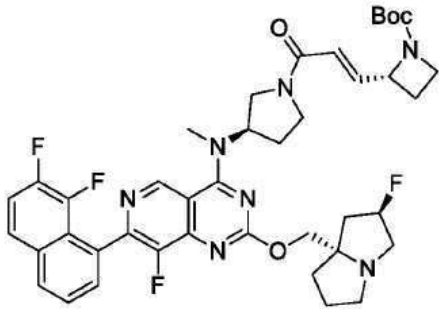
2.945분, m/z = 618.2 $[M + H]^+$.

[3582] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.945분, ESI+ 실측치 [M+H] = 618.2.



[3583]

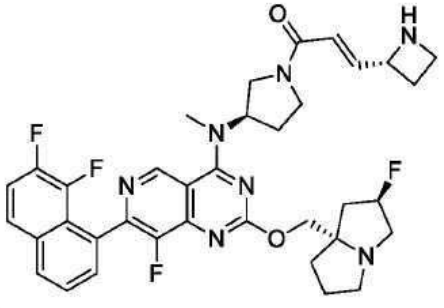
[3584] **실시예 191(방법 11): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3585]

[3586] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[3587] **방법 #11, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(530 mg, 58.12%)를 황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.691분, m/z = 775.4 $[M + H]^+$.

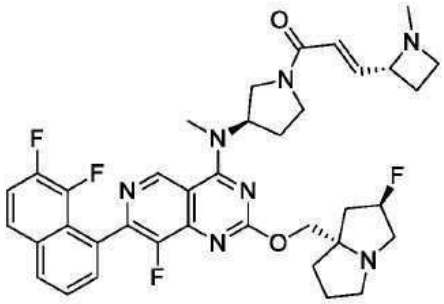


[3588]

[3589] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3590] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이

드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(530 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.515분, m/z = 675.3 $[M + H]^+$.

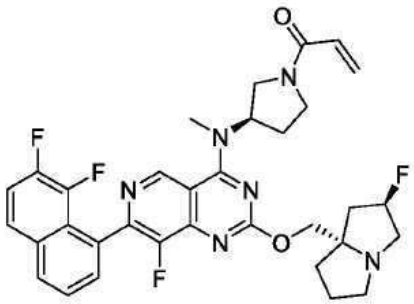


[3591]

[3592] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

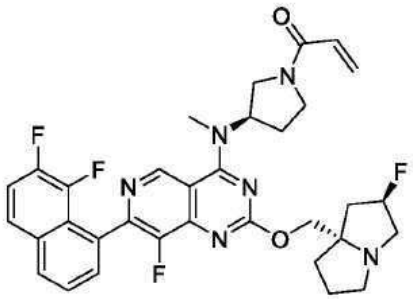
[3593] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(101.33 mg, 21.89%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.17 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.9, 4.5, 6.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 1H), 6.37 (br dd, J = 12.4, 14.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.40 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.34 - 3.95 (m, 4H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.36 - 3.17 (m, 3H), 3.07 - 2.83 (m, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 5H), 2.26 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 4H). LCMS Rt = 2.705분, m/z = 689.3 $[M + H]^+$.

[3594] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.705분, ESI+ 실측치 [M+H] = 689.3.



[3595]

[3596] **실시예 192(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

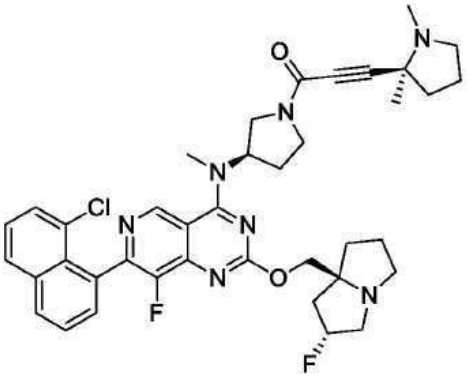


[3597]

[3598] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

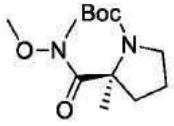
[3599] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(158.81 mg, 15.36%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.21 - 9.13 (m, 1H), 7.97 (br dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.55 - 6.41 (m, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.50 - 5.19 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 3.6, 7.8 Hz, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 2.99 (br dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 1H), 2.28 (br d, J = 6.4 Hz, 5H), 1.99 - 1.86 (m, 3H). LCMS Rt = 2.926분, m/z = 620.3 $[M + H]^+$.

[3600] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.926분, ESI+ 실측치 [M+H] = 620.3.



[3601]

[3602] **실시예 193(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1,2-다이메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

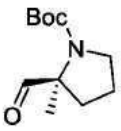


[3603]

[3604] **단계 1: (*S*)-삼차-뷰틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

[3605] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(100 mL) 중 (2*S*)-1-삼차-뷰톡시카보닐-2-메틸-피롤리딘-2-카복실산(8 g, 34.89 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(13.53 g, 104.68 mmol), 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(19.90 g, 52.34 mmol) 및 *N*-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드(6.81 g, 69.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 잔류물을

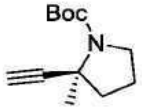
물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-30% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(7.6 g, 79.98%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.35 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 - 1.33 (m, 9H). LCMS Rt = 0.712분, m/z = 272.2 [M + H]$^+$.



[3606]

[3607] **단계 2: (*S*)-삼차-뷰틸 2-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

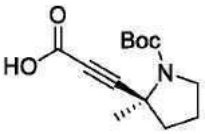
[3608] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 (*S*)-삼차-뷰틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(3 g, 11.02 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(1 M, 22.03 mL) 중 다이아이소뷰틸알루메인을 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*S*)-삼차-뷰틸 2-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.756분, m/z = 213.1 [M + H]$^+$.



[3609]

[3610] **단계 3: (*S*)-삼차-뷰틸 2-에타인일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

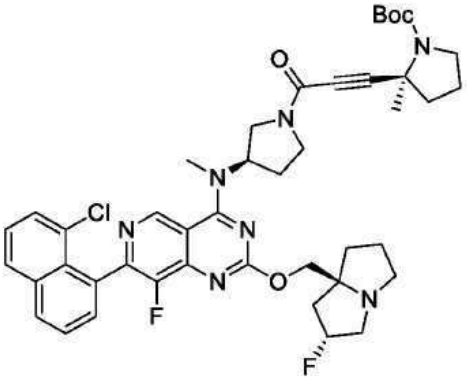
[3611] 메탄올(2 mL) 중 (*S*)-삼차-뷰틸 2-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2 g, 9.38 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(2.59 g, 18.76 mmol) 및 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(2.16 g, 11.25 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 2-에타인일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(1.1 g, 56.05%)를 백색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.54 (br s, 3H), 1.42 (s, 9H). LCMS Rt = 0.805분, m/z = 209.1 [M+ H]$^+$.



[3612]

[3613] **단계 4: (*S*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로피올산**

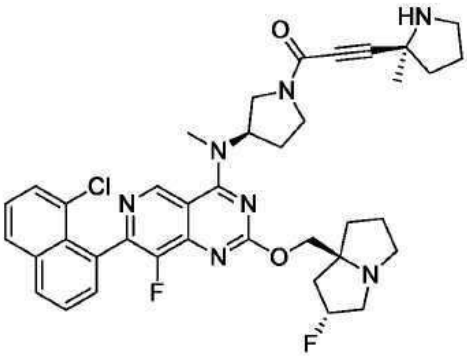
[3614] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*S*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로피올산(300 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[3615]

[3616] **단계 5: (*S*)-삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

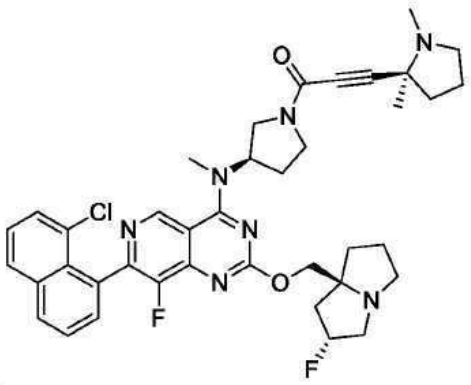
[3617] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*S*)-삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(20 mg, 6.18%, 트라이플루오로아세트산 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.690분, m/z =799.3 $[M + H]^+$.



[3618]

[3619] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[3620] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(20 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.634분, m/z = 699.3 $[M + H]^+$.

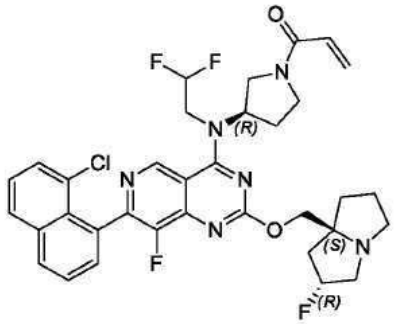


[3621]

[3622] **단계 7: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1,2-다이메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

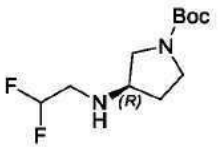
[3623] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1,2-다이메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(2.7 mg, 15.36%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 - 9.17 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.18 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.40 (d, J = 11.1 Hz, 3H). LCMS Rt = 3.074분, m/z = 713.3 $[M + H]^+$.

[3624] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.074분, ESI+ 실측치 [M+H] = 713.3.



[3625]

[3626] **실시예 194(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

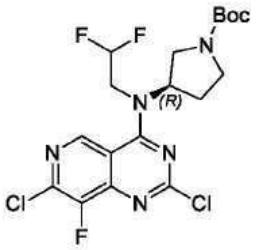


[3627]

[3628] **단계 1: 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-(2,2-다이플루오로에틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3629] 다이옥세인(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 5.37 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(902.10 mg, 6.98 mmol) 및 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메테인설포네이트(1.15 g,

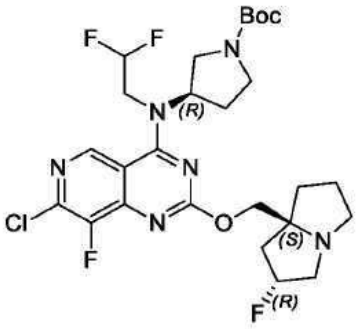
5.37 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 70-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-(2,2-다이플루오로에틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.2 g, 80.37%)를 백색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 5.77 (tt, *J* = 4.3, 56.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 3.30 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.91 (dt, *J* = 4.1, 15.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.65 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H). LCMS Rt = 0.575분, m/z = 250.2 $[M + H]^+$.



[3630]

[3631] **단계 2: 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-(2,2-다이플루오로에틸)아미노]피롤리딘-1-카복실레이트**

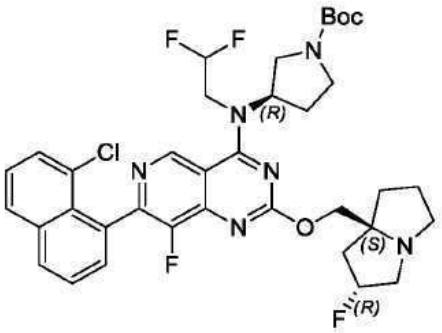
[3632] **방법 #2, 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-(2,2-다이플루오로에틸)아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 54.76%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.819분, m/z = 465.1 $[M + H]^+$.



[3633]

[3634] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

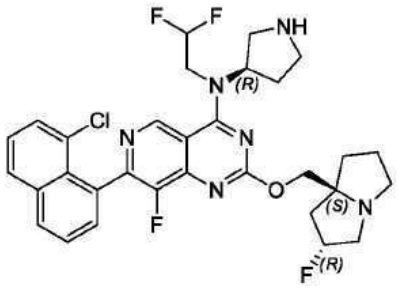
[3635] **방법 #2, 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-80% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 58.26%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.764분, m/z = 588.2 $[M + H]^+$.



[3636]

[3637] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

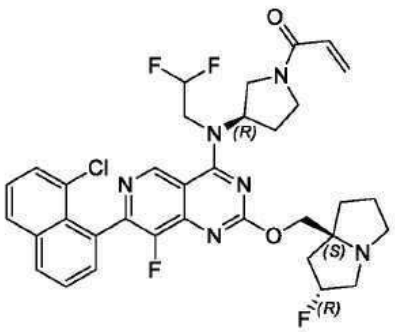
[3638] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(270 mg, 27.42%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.717분, m/z = 714.3 $[M + H]^+$.



[3639]

[3640] **단계 5: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2,2-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3641] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc 반응의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(2,2-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.536분, m/z = 614.2 $[M + H]^+$.



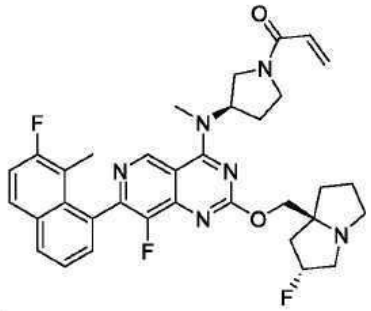
[3642]

[3643] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3644] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼:

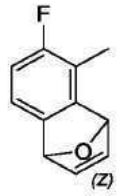
Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2,2-다이플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(7.13 mg, 7.62%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.16 - 9.06 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.40 - 6.05 (m, 2H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 5.36 - 5.06 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 4H), 4.07 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.18 (br d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 3H). LCMS Rt = 3.115분, m/z = 668.2 $[M + H]^+$.

[3645] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.115분, ESI+ 실측치 [M+H] = 668.2.



[3646]

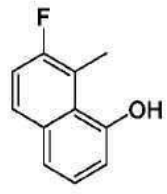
[3647] **실시예 195(방법 10-마스터): 1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3648]

[3649] **단계 1: 4-플루오로-3-메틸-11-옥사트라이사이클로[6.2.1.02,7]운데카-2,4,6,9-테트라엔**

[3650] 톨루엔(300 mL) 중 1-브로모-2,4-다이플루오로-3-메틸-벤젠(20 g, 96.61 mmol), 퓨란(13.15 g, 193.22 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 후 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 46.37 mL)을 -20 ℃에서 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(900 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 500 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 4-플루오로-3-메틸-11-옥사트라이사이클로[6.2.1.02,7]운데카-2,4,6,9-테트라엔(30 g, 58.75%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.676분, m/z = 176.1 $[M + H]^+$.

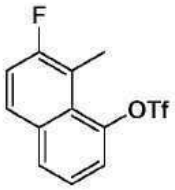


[3651]

[3652] **단계 2: 7-플루오로-8-메틸-나프탈렌-1-올**

[3653] 에탄올(300 mL) 중 4-플루오로-3-메틸-11-옥사트라이사이클로[6.2.1.02,7]운데카-2,4,6,9-테트라엔(30 g,

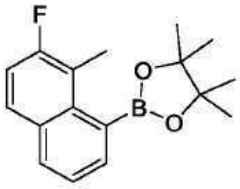
170.27 mmol)의 용액에 염화 수소(12 M, 170.27 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 7-플루오로-8-메틸-나프탈렌-1-올(16.2 g, 54.00%)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.732분, m/z = 176.1 $[M + H]^+$.



[3654]

[3655] **단계 3: (7-플루오로-8-메틸-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트**

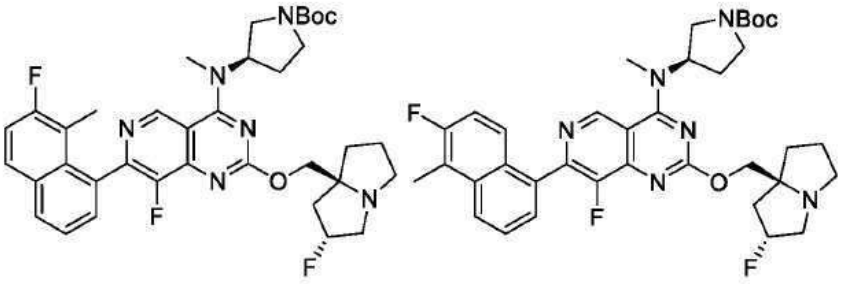
[3656] DCM(50 mL) 중 7-플루오로-8-메틸-나프탈렌-1-올(5 g, 28.38 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(22.01 g, 170.27 mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(10.41 g, 36.89 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(50 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (7-플루오로-8-메틸-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(8 g, 91.45%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.951분, m/z = 308.0 $[M + H]^+$.



[3657]

[3658] **단계 4: 2-(7-플루오로-8-메틸-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

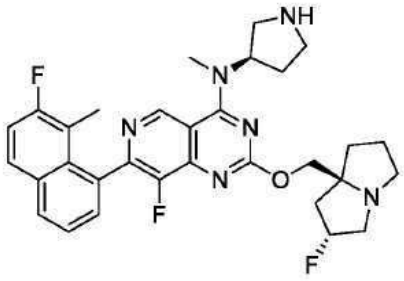
[3659] 다이옥세인(400 mL) 중 (7-플루오로-8-메틸-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(25 g, 81.10 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(41.19 g, 162.21 mmol), 아세트산 포타슘(39.80 g, 405.52 mmol) 및 [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(5.93 g, 8.11 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였고, 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(7-플루오로-8-메틸-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(23 g, 99.11%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.962분, m/z = 286.2 $[M + H]^+$.



[3660]

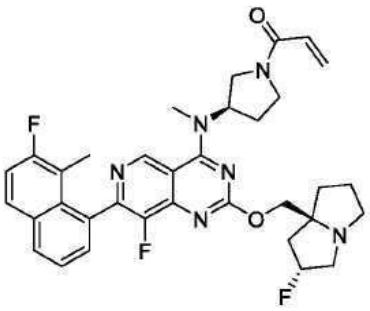
[3661] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 및 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3662] 다이옥세인(30 mL) 및 물(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[[7-클로로-8-플루오로-2-[[(2*R*, 8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진-8-일]메톡시]피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 2.78 mmol), 2-(7-플루오로-8-메틸-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(2.39 g, 8.35 mmol), 인산 포타슘(1.77 g, 8.35 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;비스(1-아다만틸)-뷰틸-포스페인(372.14 mg, 556.57 umol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였고, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 및 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.8 g, 97.60%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.790분, m/z = 662.3 $[M + H]^+$.

[3663] 

[3664] **단계 6: 8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3665] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(306 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.510분, m/z = 562.3 $[M + H]^+$.

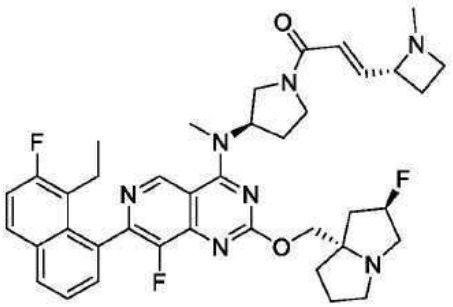
[3666] 

[3667] **단계 7: 1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3668] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(58.14 mg, 20.09%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.18 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.58 - 6.42 (m, 2H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.45 (quin, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.42

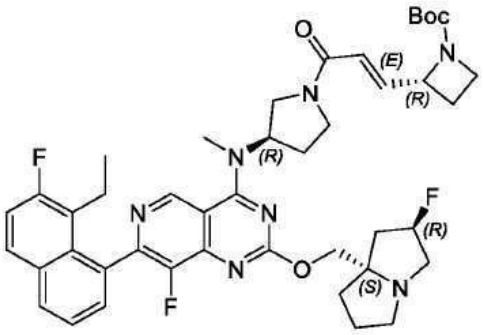
(m, 3H), 3.33 - 3.15 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.56 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 3H). LCMS Rt = 3.028분, m/z = 616.3 $[M + H]^+$.

[3669] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.028분, ESI+ 실측치 [M+H] = 616.3.



[3670]

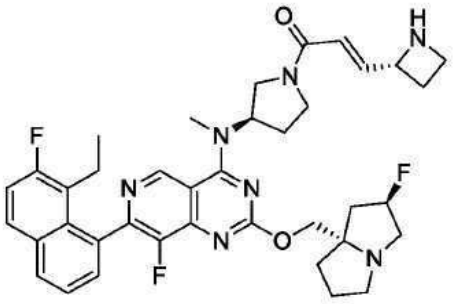
[3671] **실시예 196(방법 11): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3672]

[3673] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

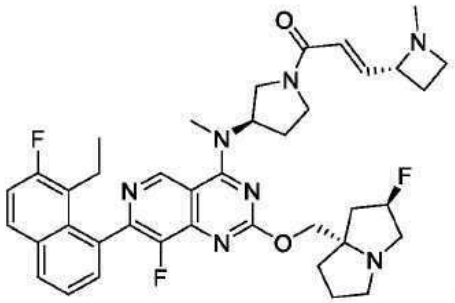
[3674] **방법 #11, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(220 mg, 49.96%, 트라이플루오로아세트산 염)를 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.613분, m/z = 785.4 $[M + H]^+$.



[3675]

[3676] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3677] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(160 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.548분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

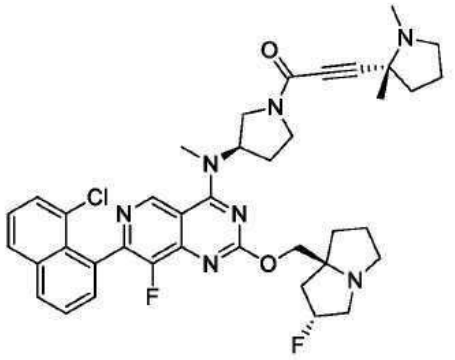


[3678]

[3679] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

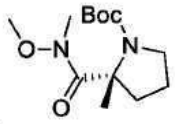
[3680] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(53.91 mg, 36.54%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.18 (br s, 1H), 8.04 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (br t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (br dd, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 6.37 (br dd, J = 11.1, 14.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.14 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.24 (br s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.86 (br dd, J = 9.0, 17.5 Hz, 4H), 0.80 (br t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS Rt = 2.903분, m/z = 699.4 $[M + H]^+$.

[3681] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.903분, ESI+ 실측치 [M+H] = 699.4.



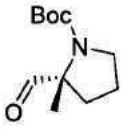
[3682]

[3683] **실시예 197(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1,2-다이메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[3684] 

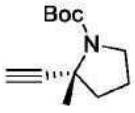
[3685] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

[3686] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(30 mL) 중 (2*R*)-1-삼차-뷰톡시카보닐-2-메틸-피롤리딘-2-카복실산(5 g, 21.81 mmol)의 용액에 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(12.44 g, 32.71 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(14.09 g, 109.04 mmol) 및 *N*-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드(4.25 g, 43.62 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-30% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(5.2 g, 87.55%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.50 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 3H), 1.48 - 1.44 (m, 9H). LCMS Rt = 0.712분, m/z = 272.2 $[M + H]^{+}$.

[3687] 

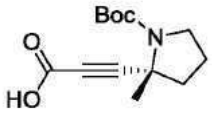
[3688] **단계 2: (*R*)-삼차-뷰틸 2-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

[3689] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(2 g, 7.34 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하고 테트라하이드로퓨란(1 M, 14.69 mL) 중 다이아이소뷰틸알루메인을 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 -78 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2.6 g, 미정제)를 백색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.756분, m/z = 213.1 $[M + H]^{+}$

[3690] 

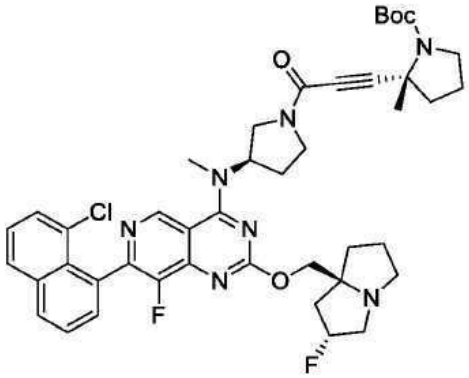
[3691] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 2-에타인일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

[3692] 메탄올(40 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-폼일-2-메틸-피롤리딘-1-카복실레이트(2.5 g, 11.72 mmol), 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(3.38 g, 17.58 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(4.86 g, 35.17 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-15% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-에타인일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(1.7 g, 69.30%)를 백색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.805분, m/z = 209.1 $[M + H]^{+}$

[3693] 

[3694] **단계 4: (*R*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로피올산**

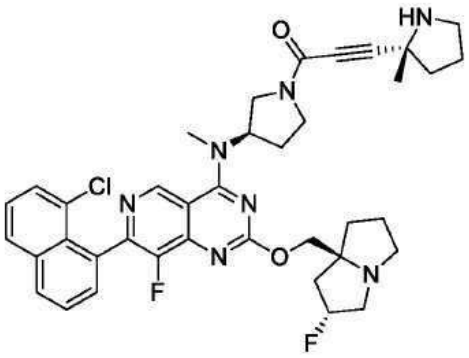
[3695] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*R*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로피올산(330 mg, 미정제)을 백색 오일로서 수득하였고 이를 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.



[3696]

[3697] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트**

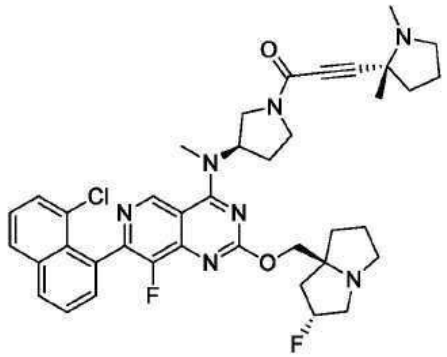
[3698] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(110 mg, 25.89)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.690분, m/z = 799.3 $[M + H]^+$.



[3699]

[3700] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[3701] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-2-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(70 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.634분, m/z = 699.3 $[M + H]^+$.

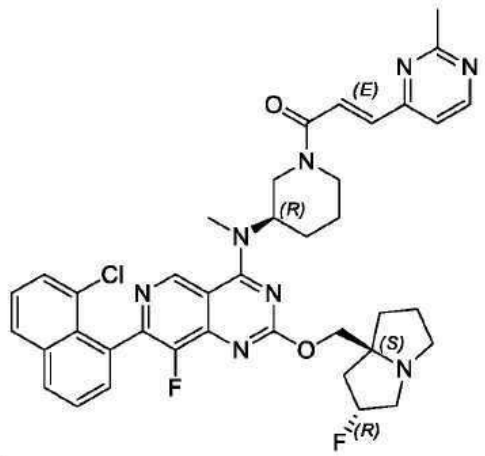


[3702]

[3703] **단계 7: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1,2-다이메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

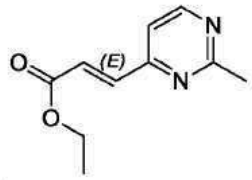
[3704] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1,2-다이메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(23.65 mg, 31.64 %)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 1.36 (d, J = 11.5 Hz, 3H). LCMS Rt = 3.073분, m/z = 713.3 $[M + H]^+$.

[3705] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.073분, ESI+ 실측치 [M+H] = 713.3.



[3706]

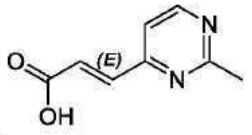
[3707] **실시예 198(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[3708]

[3709] **단계 1: (*E*)-에틸 3-(2-메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트**

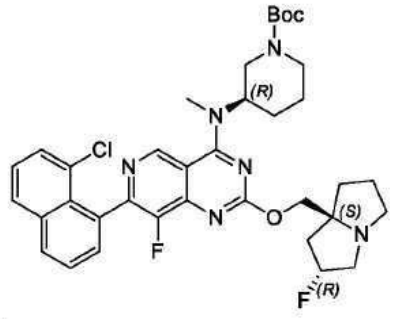
[3710] 다이옥세인(30 mL) 및 물(10 mL) 중 4-클로로-2-메틸-피리미딘(4.9 g, 38.11 mmol)의 용액에 에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)프로파노에이트(13.04 g, 57.17 mmol), 인산 포타슘(24.27 g, 114.34 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;다이사이클로헥실-[3-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(3.00 g, 3.81 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 후 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-20% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*E*)-에틸 3-(2-메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트(11 g, 미정제)를 주황색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.522분, m/z = 192.1 $[M + H]^+$.



[3711]

[3712] **단계 2: (*E*)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)아크릴산**

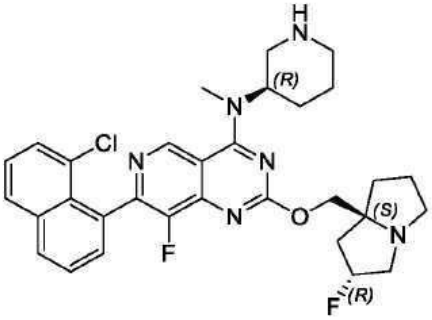
[3713] 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중 에틸 (*E*)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-에노에이트(10 g, 52.03 mmol)의 용액에 수산화 리튬(2 M, 52.03 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 아세트산 에틸(2 x 80 mL)로 추출하였고, 수성상을 1 M의 염산을 0 ℃에서 적가하여 pH = 2까지 산성화하였고, 고체를 여과하여 수집하고 물(3 x 10 mL)로 헹궈 내고 진공하에 농축 건조시켜 (*E*)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)아크릴산(3.76 g, 44.03%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.73 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 2.63 (s, 3H). LCMS Rt = 0.243분, m/z = 164.1 $[M + H]^+$.



[3714]

[3715] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**

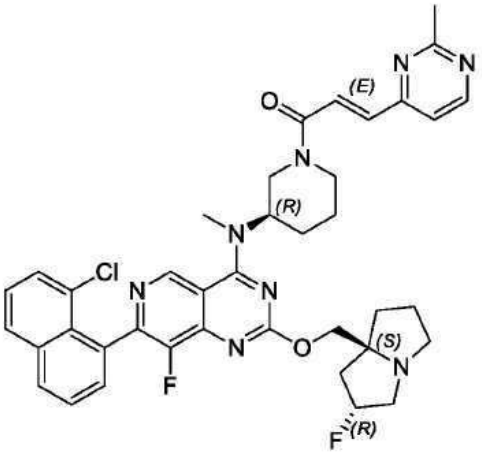
[3716] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(70 mg, 14.75%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.506분, m/z = 678.3 $[M + H]^+$.



[3717]

[3718] **단계 4: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피페리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3719] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 보호 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피페리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(30 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.664분, m/z = 578.2 $[M + H]^+$.

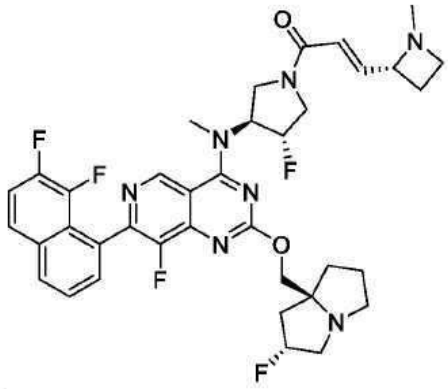


[3720]

[3721] **단계 5: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

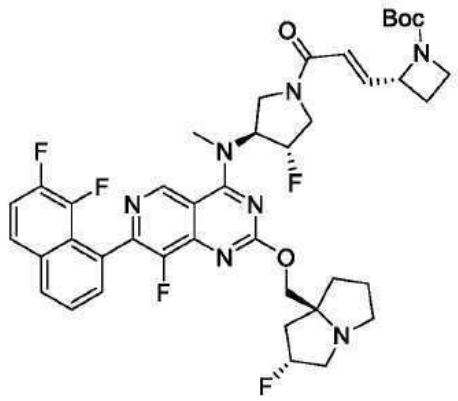
[3722] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(9 mg, 28.02%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.29 - 9.18 (m, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.01 (m, 1H), 4.99 - 4.79 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.13 (br dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 3H), 1.80 (td, *J* = 2.4, 4.9 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 2H). LCMS Rt = 2.979분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$.

[3723] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.979분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.



[3724]

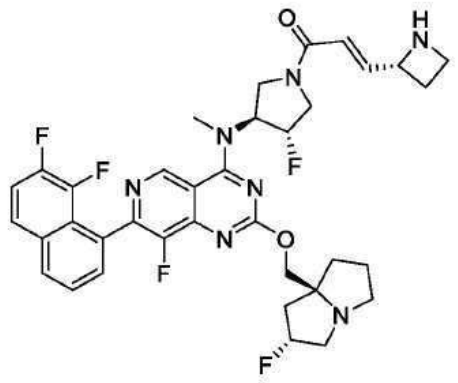
[3725] **실시예 199(방법 11): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3726]

[3727] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[3728] **방법 #11, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(80 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.722분, m/z = 693.3 $[M + H]^+$.

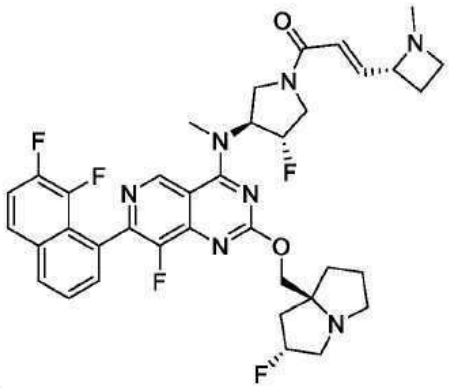


[3729]

[3730] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미**

노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[3731] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.639분, m/z = 693.3 $[M + H]^+$.

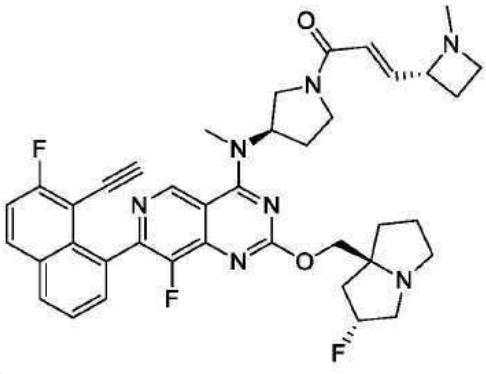


[3732]

[3733] **단계 3: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

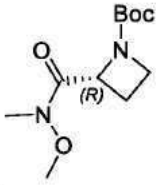
[3734] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(2 mg, 2.40%, 폼산 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.11 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 1H), 6.41 (br dd, J = 7.8, 15.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.51 (m, 1H), 5.40 - 5.14 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.73 (br dd, J = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 3.52 (br s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.20 (br d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.15 (br dd, J = 6.5, 10.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.88 (br d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS Rt = 2.012분, m/z = 707.3 $[M + H]^+$.

[3735] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.012분, ESI+ 실측치 [M+H] = 707.3.



[3736]

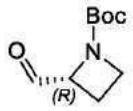
[3737] **실시예 200(방법 11-마스터): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3738]

[3739] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트**

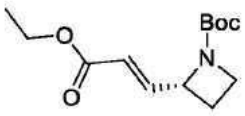
[3740] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(50 mL) 중 *N*-메톡시메탄아민(4.85 g, 49.70 mmol, 염산염)의 용액에 (2*R*)-1-삼차-뷰톡시카보닐아제티딘-2-카복실산(5 g, 24.85 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(9.53 g, 49.70 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(6.72 g, 49.70 mmol) 및 4-메틸모폴린(7.54 g, 74.55 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 2시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 60-80% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(5 g, 82.37%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.568분, m/z = 244.1 $[M + H]^+$.



[3741]

[3742] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트**

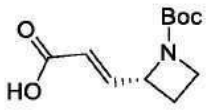
[3743] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중 삼차-뷰틸 (*R*)-2-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(5 g, 20.47 mmol)의 용액에 톨루엔(1 M, 40.94 mL) 중 수소화 다이아이소뷰틸알루미늄을 -65 ℃에서 첨가한 후, 혼합물을 1시간 동안 -65 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물을 포화 염화 암모늄(20 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트(3 g, 79.13%)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[3744]

[3745] **단계 3: 삼차-뷰틸 (*R*,*E*)-2-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[3746] 아세토나이트릴(30 mL) 중 에틸 2-다이에톡시포스포릴아세테이트(3.63 g, 16.20 mmol)의 용액에 삼차-뷰틸 (2*R*)-2-폼일아제티딘-1-카복실레이트(3 g, 16.20 mmol), 염화 리튬(2.06 g, 48.59 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(6.28 g, 48.59 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 40-60% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*,*E*)-2-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(2.3 g, 55.62%)를 황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.768분, m/z = 255.2 $[M + H]^+$.



[3747]

[3748] **단계 4: (*R*,*E*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-2-일)아크릴산**

[3749] 다이옥세인(3 mL) 및 물(3 mL) 중 삼차-뷰틸 (*R*,*E*)-2-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(500 mg, 1.96 mmol)의 용액에 리튬 수화물(123.27 mg, 2.94 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 1시간 동안 20 ℃

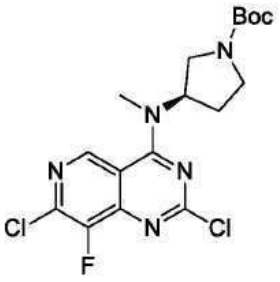
에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M의 HCl(6 mL)로 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*R*,*E*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-2-일)아크릴산(340 mg, 76.39%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.567분, m/z = 227.1 $[M + H]^+$.



[3750]

[3751] **단계 5: 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

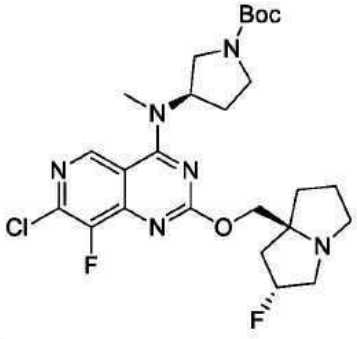
[3752] 무수 톨루엔(600 mL) 중 7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-2,4-다이올(100 g, 464 mmol) 및 트라이클로로포스페이트(500 mL)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(148 g, 1.15 mol)을 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(117 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.725분, m/z = 251.9 $[M + H]^+$.



[3753]

[3754] **단계 6: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3755] 테트라하이드로퓨란(2400 mL) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(119 g, 927 mmol) 중 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(177 g, 701 mmol)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(79 g, 394 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(400 mL)로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(120 g, 62.18%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.798분, m/z = 416.1 $[M + H]^+$.

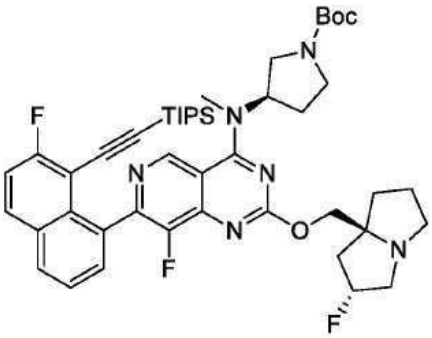


[3756]

[3757] **단계 7: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3758] 다이옥세인(1000 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(38.24 g, 240.22 mmol)

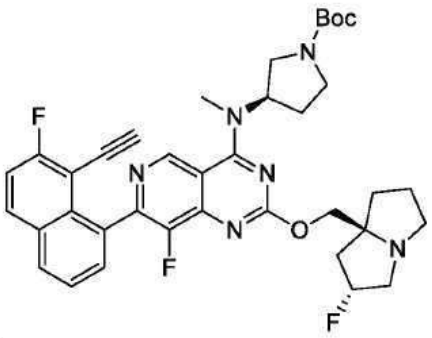
및 4A MS(25 g)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(50 g, 120.11 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(46.57 g, 360.34 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 24시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 석유 에터:아세트산 에틸(14 L, 2.5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 0.545분, m/z = 539.2 $[M + H]^+$.



[3759]

[3760] **단계 8: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

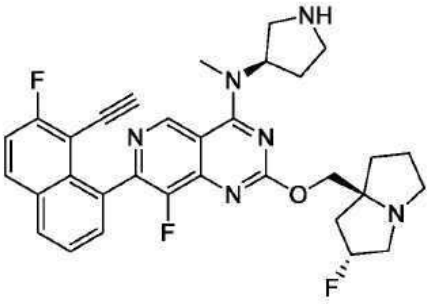
[3761] 다이옥세인(500 mL) 및 물(100 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(21.34 g, 39.59 mmol)의 용액에 2-[2-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-나프틸]에타인일-트라이아이소프로필-실레인(18.81 g, 41.57 mmol), 인산 포타슘(25.21 g, 118.77 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;비스(1-아다만틸)-뷰틸-포스페인(2.65 g, 3.96 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 12시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 감압 농축하여 다이옥세인을 제거하고 물(500 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 테트라하이드로퓨란)로 정제하였다. 생성물을 아세트산 에틸(220 mL)에 용해시킨 후 2-실릴에테인싸이올(10 g, 108.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 75 ℃에서 교반하여 Pd 잔류물을 제거하였다. 반응 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(25 g, 76.16%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.872분, m/z = 829.4 $[M + H]^+$.



[3762]

[3763] **단계 9: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

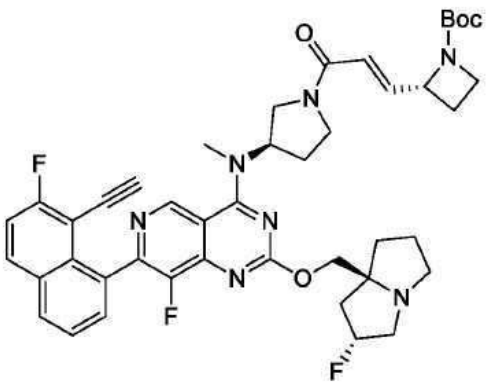
[3764] 아세토나이트릴(120 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7 g, 8.44 mmol)의 용액에 플루오린화 세슘(7.70 g, 50.66 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물(200 mL)을 첨가하고 감압 농축하여 아세토나이트릴을 제거하고, 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(180 mL, 5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(4.5 g, 79.23%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 5.0, 11.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H). LCMS Rt = 0.673분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.



[3765]

[3766] **단계 10: 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3767] 염산/다이옥세인(4 M, 80 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 7.43 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(4.8 g, 미정제, 2 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.558분, m/z = 573.3 $[M + H]^+$.

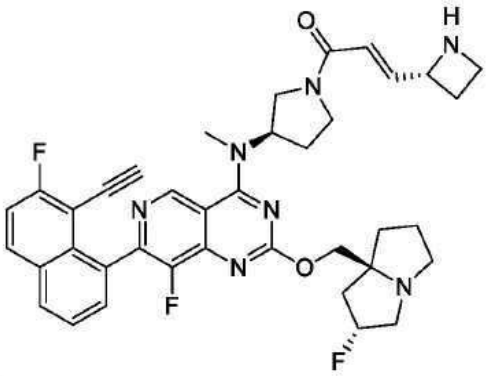


[3768]

[3769] **단계 11: (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-**

(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

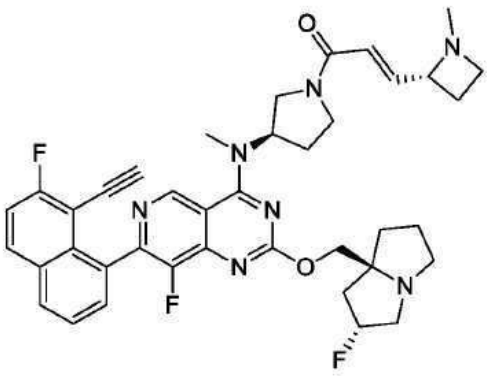
[3770] 다이클로로메테인(8 mL) 중 (*R*,*E*)-3-(1-(삼차-뷰톡시카보닐)아제티딘-2-일)아크릴산(388.04 mg, 1.71 mmol)의 용액에 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(800 mg, 1.31 mmol, 다이하이드로클로라이드 염), *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(509.25 mg, 3.94 mmol) 및 2-(3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(749.12 mg, 1.97 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-20% 메탄올)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(830 mg, 80.82%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt =0.719분, m/z = 782.4 $[M + H]^+$



[3771]

[3772] **단계 12: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3773] 다이클로로메테인(3 mL) 및 트라이플루오로아세트산(1 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(500 mg, 639.50 umol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(500 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.523분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



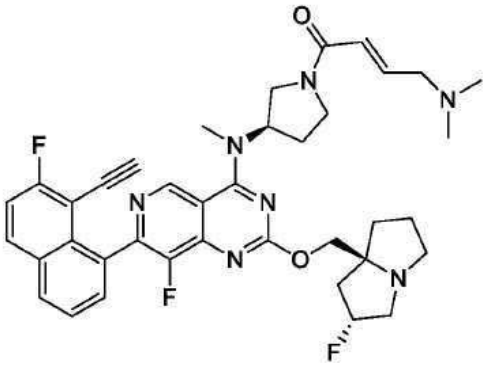
[3774]

[3775] **단계 13: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(*R*)-1-메틸아**

제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온

[3776] 메탄올(4 mL) 중 메탄알(152.97 mg, 1.88 mmol, 85% 순도)의 용액에 아세트산(3.77 mg, 62.83 umol) 및 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(500 mg, 628.32 umol, 트라이플루오로아세트산)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 소듐 사이아노보로하이드라이드(118.45 mg, 1.88 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 2시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: C18-6 100 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 5%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(104.2 mg, 23.41%, 포메이트 염)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.16 (br s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.81 - 7.55 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 6.73 - 6.46 (m, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 5.17 - 4.80 (m, 4H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.42 (m, 5H), 3.39 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.17 (br dd, J = 3.9, 12.4 Hz, 3H). LCMS Rt = 1.953분, m/z = 696.3 $[M + H]^+$.

[3777] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.953분, ESI+ 실측치 [M+H] = 696.3

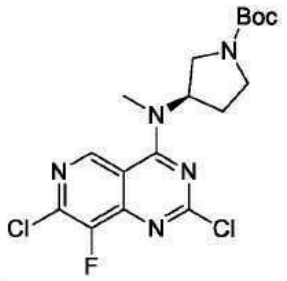
[3778] 

[3779] **실시예 201(방법 1): (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[3780] 

[3781] **단계 1: 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘**

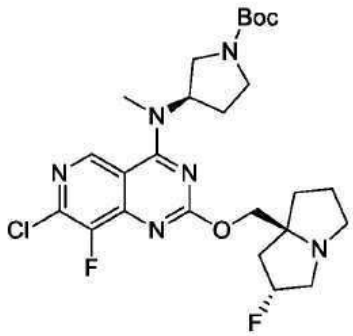
[3782] 무수 톨루엔(600 mL) 중 7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-2,4-다이올(100 g, 464 mmol) 및 트라이클로로포스페이트(500 mL)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(148 g, 1.15 mol)을 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(117 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.725분, m/z = 251.9 $[M + H]^+$.



[3783]

[3784] **단계 2: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

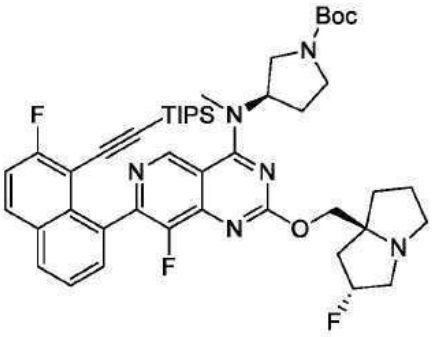
[3785] 테트라하이드로퓨란(2400 mL) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(119 g, 927 mmol) 중 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘(177 g, 701 mmol)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(79 g, 394 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(5 L)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(400 mL)로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(120 g, 62.18%)를 담황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.798분, m/z = 416.1 $[M + H]^+$.



[3786]

[3787] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

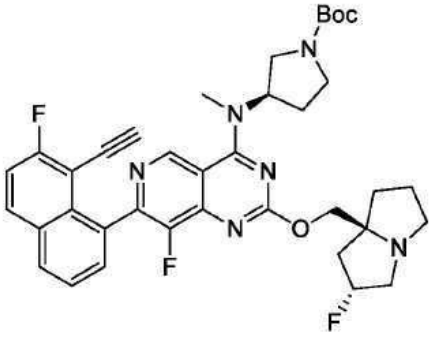
[3788] 다이옥세인(1000 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메탄올(38.24 g, 240.22 mmol) 및 4A MS(25 g)의 용액에 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(50 g, 120.11 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(46.57 g, 360.34 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 24시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 석유 에터:아세트산 에틸(14 L, 2.5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160 g, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H). LCMS Rt = 0.545분, m/z = 539.2 $[M + H]^+$.



[3789]

[3790] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3791] 다이옥세인(500 mL) 및 물(100 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(21.34 g, 39.59 mmol)의 용액에 2-[2-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-나프틸]에타인일-트라이아이소프로필-실레인(18.81 g, 41.57 mmol), 인산 포타슘(25.21 g, 118.77 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;비스(1-아다만틸)-뷰틸-포스페인(2.65 g, 3.96 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 12시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 감압 농축하여 다이옥세인을 제거하고 물(500 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 테트라하이드로퓨란)로 정제하였다. 생성물을 아세트산 에틸(220 mL)에 용해시킨 후 2-실릴에테인싸이올(10 g, 108.42 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 75 ℃에서 교반하여 Pd 잔류물을 제거하였다. 반응 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(25 g, 76.16%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.872분, m/z = 829.4 $[M + H]^+$.

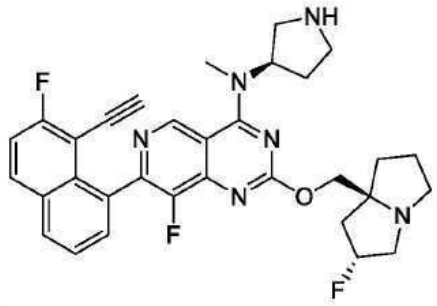


[3792]

[3793] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[3794] 아세토나이트릴(120 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7 g, 8.44 mmol)의 용액에 플루오린화 세슘(7.70 g, 50.66 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물(200 mL)을 첨가하고 감압 농축하여 아세토나이트릴을 제거하고, 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(180 mL, 5:1)의 혼합물로 2회 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축 건조시켜 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이

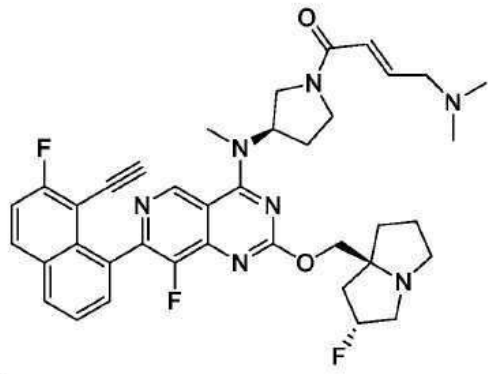
트(4.5 g, 79.23%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 5.0, 11.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H). LCMS Rt = 0.673분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.



[3795]

[3796] **단계 6: 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3797] 염산/다이옥세인(4 M, 80 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 7.43 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(4.8 g, 미정제, 2 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.558분, m/z = 573.3 $[M + H]^+$.



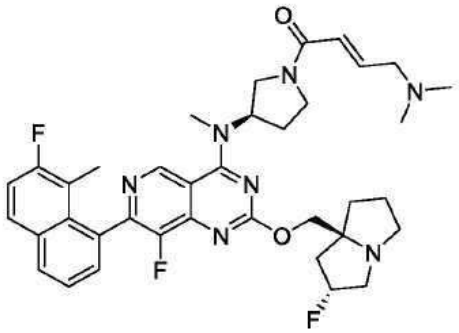
[3798]

[3799] **단계 7: (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

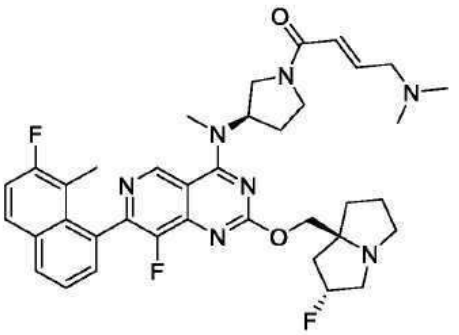
[3800] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(1 mL) 중 (*E*)-4-(다이메틸아미노)뷰트-2-엔산 하이드로클로라이드(21.69 mg, 130.98 umol) 및 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(50 mg, 87.32 umol, 하이드로클로라이드 염)의 용액에 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피네인 2,4,6-트라이옥사이드(111.13 mg, 174.64 umol, 50% 순도) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(33.86 mg, 261.95 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤

리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(9.08 mg, 15.21%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.15 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 1H), 6.67 - 6.40 (m, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.90 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 6H), 2.42 - 2.18 (m, 5H), 2.13 - 1.99 (m, 3H). LCMS Rt = 1.985분, m/z = 684.3 $[M + H]^+$.

[3801] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.985분, ESI+ 실측치 [M+H] = 684.3

[3802] 

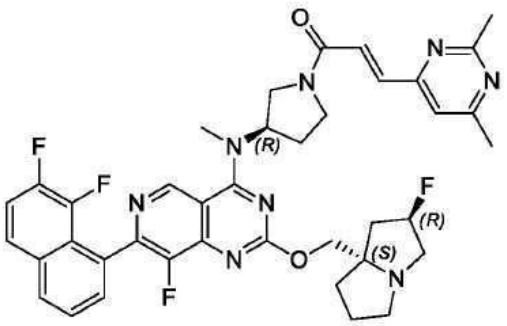
[3803] **실시예 202(방법 1): (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[3804] 

[3805] **단계 1: (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[3806] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(26.07 mg, 31.63%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (dtd, J = 2.4, 6.2, 15.1 Hz, 1H), 6.44 - 6.31 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.87 (br d, J = 2.1 Hz, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 1H). LCMS Rt = 2.053분, m/z = 673.3 [M + H]+.

[3807] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.053분, ESI+ 실측치 [M+H] = 673.3.

[3808] 

[3809] **실시예 203(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[3810] 

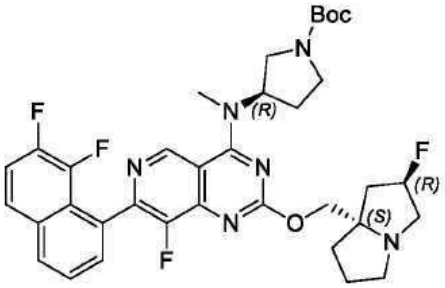
[3811] **단계 1: (7,8-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트**

[3812] 다이클로로메테인(200 mL) 중 7,8-다이플루오로나프탈렌-1-올(1 g, 5.55 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(4.30 g, 33.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(2.04 g, 7.22 mmol)을 혼합물에 -40 ℃에서 적가하였고, 혼합물을 55분 동안 -40 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0%-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (7,8-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(1.1 g, 63.47%)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 다음 단계에서 사용하였다.

[3813] 

[3814] **단계 2: 2-(7,8-다이플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

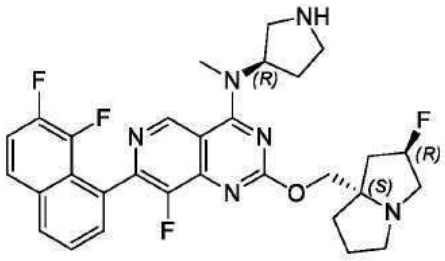
[3815] 다이옥세인(15 mL) 중 (7,8-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(1.1 g, 38.44 mmol), [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드(281 mg, 3.84 mmol), 아세트산 포타슘(1.88 g, 192.18 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.95 g, 76.87 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였고, 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(7,8-다이플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.35 g, 92.82%)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 다음 단계에서 사용하였다.



[3816]

[3817] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

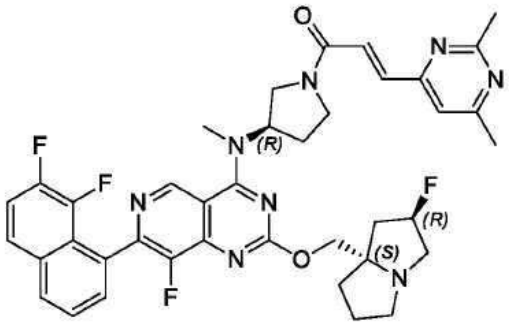
[3818] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 10%-50% 메탄올)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(550 mg, 88.93%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.767분, m/z = 666.3 $[M + H]^+$.



[3819]

[3820] **단계 4: 7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3821] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 탈-Boc 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 검으로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.617분, m/z = 566.2 $[M + H]^+$.



[3822]

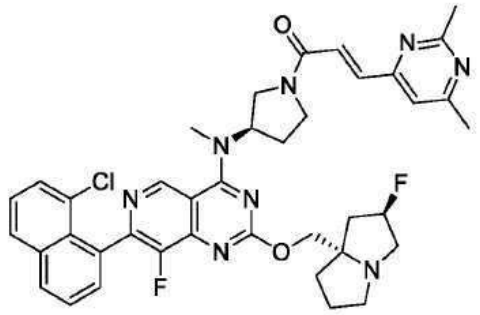
[3823] **단계 5: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[3824] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-

2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(15.08 mg, 14.09%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.73 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 2.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 3H). LCMS Rt = 2.943분, m/z = 726.3 $[M + H]^+$.

[3825] LCMS(8분에 걸쳐 물 중 35 내지 65% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.943분, ESI+ 실측치 [M+H] = 726.3.

[3826] **실시예 204(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

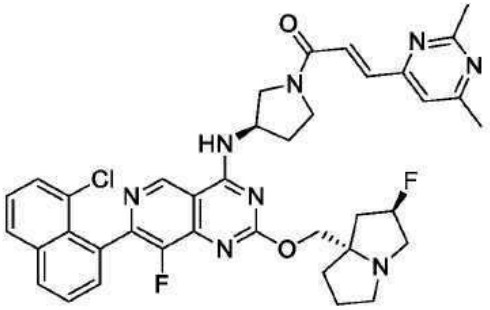


[3827]

[3828] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

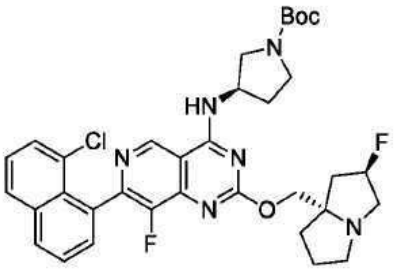
[3829] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(23.92 mg, 22.34%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 3H). LCMS Rt = 2.951분, m/z = 724.3 $[M + H]^+$.

[3830] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.951분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.



[3831]

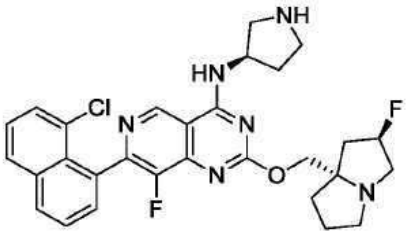
[3832] **실시예 205(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[3833]

[3834] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

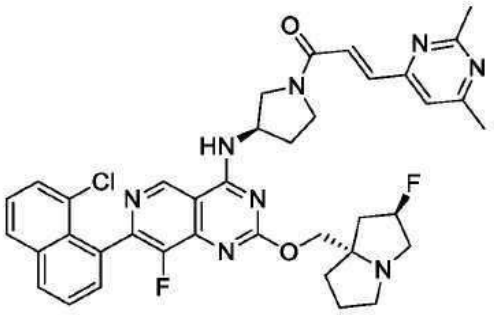
[3835] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160 mg, 39.55%, 트라이플루오로아세트산 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.601분, m/z = 650.3 $[M + H]^+$.



[3836]

[3837] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[3838] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(70 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.620분, m/z = 550.2 $[M + H]^+$.

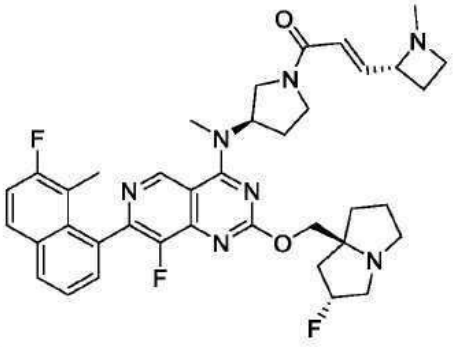


[3839]

[3840] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

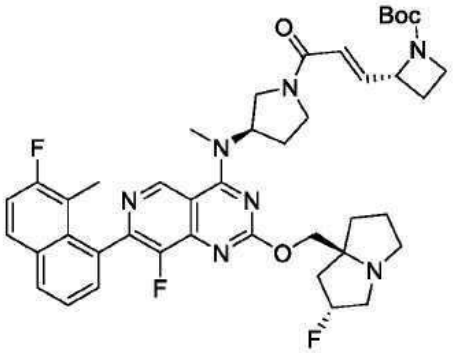
[3841] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(19.32 mg, 25.81%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.12 (br s, 1H), 8.18 - 7.94 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.29 - 4.06 (m, 3H), 3.99 - 3.59 (m, 4H), 3.25 - 3.00 (m, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.43 (br d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.10 (br s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 3H). LCMS Rt = 2.913분, m/z = 710.3 $[M + H]^+$.

[3842] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.913분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.



[3843]

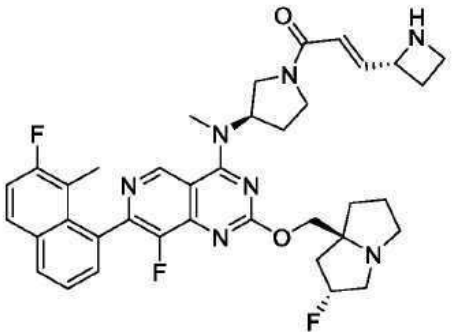
[3844] **실시예 206(방법 11): (*E*)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3845]

[3846] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

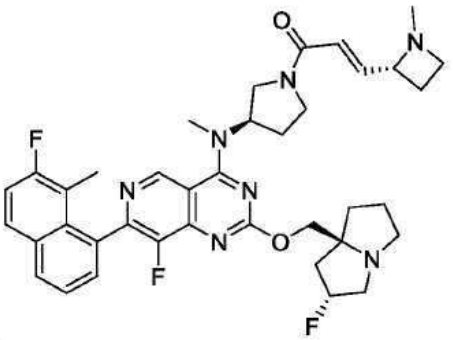
[3847] **방법 #11, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(440 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.734분, m/z = 771.4 $[M + H]^+$.



[3848]

[3849] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3850] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.176분, m/z = 671.3 $[M + H]^+$.



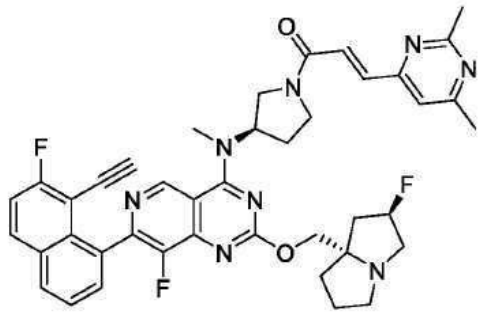
[3851]

[3852] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[3853] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(5.66 mg, 5.02%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.16 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.1, 8.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.49 - 5.15 (m, 2H),

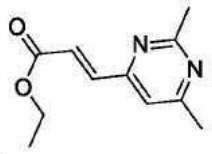
4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 4H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.14 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.27 (s, 2H). LCMS Rt = 2.000분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

[3854] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.000분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.



[3855]

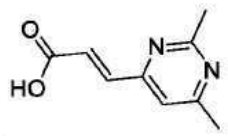
[3856] **실시예 207(방법 1): (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[3857]

[3858] **단계 1: 에틸 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트**

[3859] 다이옥세인(60 mL) 및 물(20 mL) 중 4-클로로-2,6-다이메틸-피리미딘(4 g, 28.05 mmol), 에틸 (*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(7.61 g, 33.66 mmol), 인산 포타슘(17.86 g, 84.16 mmol) 및 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II)(2.21 g, 2.81 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였고, 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 에틸 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-에노에이트(5 g, 86.42%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (d, J = 1.4 Hz, 3H). LCMS Rt = 0.564분, m/z = 206.1 $[M + H]^+$.

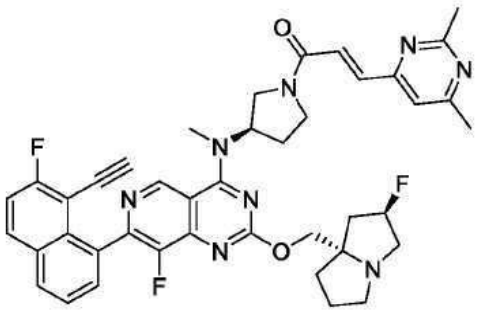


[3860]

[3861] **단계 2: (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)아크릴산**

[3862] 테트라하이드로퓨란(80 mL), 메탄올(80 mL) 및 물(80 mL) 중 에틸 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-에노에이트(5 g, 24.24 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(1.53 g, 36.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 테트라하이드로퓨란 및 메탄올을 제거한 후 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 수성상을 1 M의 염산을 이용하여 pH = 2까지 0 ℃에서 조정한 후 아세트산 에틸(3 x 120 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 석유 에터:아세트산 에틸(20 mL)의 (5:1) 혼합물로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하여 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔산(3 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사

용하였다. LCMS Rt = 0.349분, m/z = 178.1 $[M + H]^+$.

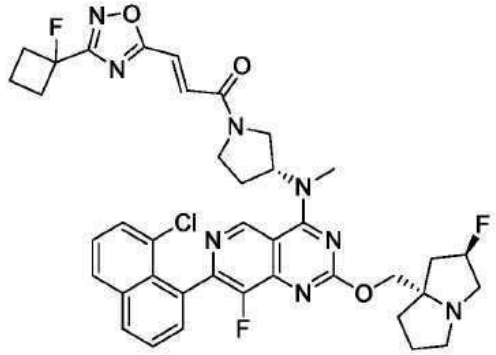


[3863]

[3864] **단계 3: (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

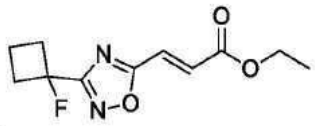
[3865] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150*40mm*10um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(28.26 mg, 26.48%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.63 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.47 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.15 - 2.99 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 3H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 3H). LCMS Rt = 2.152분, m/z = 732.3 $[M + H]^+$.

[3866] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.152분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.



[3867]

[3868] **실시예 208(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

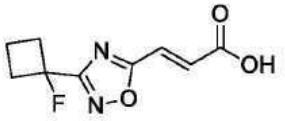


[3869]

[3870] **단계 1: (*E*)-에틸 3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

[3871] **방법 #5, 단계 7**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-에틸 3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(135 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어

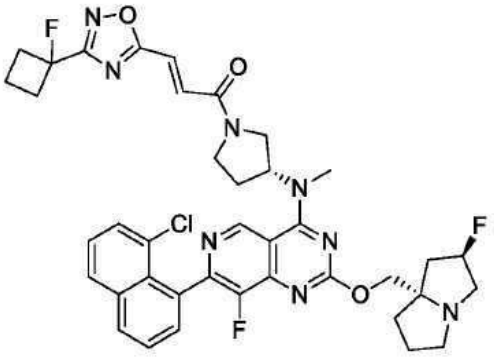
떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.798분, m/z = 240.1 $[M + H]^+$.



[3872]

[3873] **단계 2: (*E*)-3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산**

[3874] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴산(145 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.639분, m/z = 212.1 $[M + H]^+$.

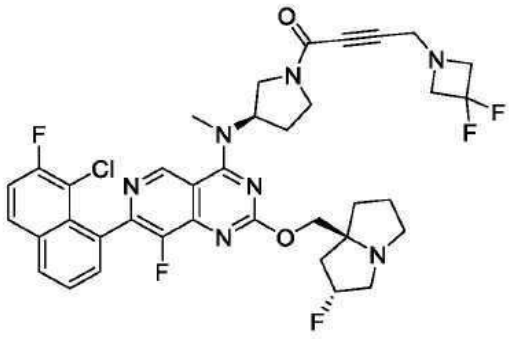


[3875]

[3876] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

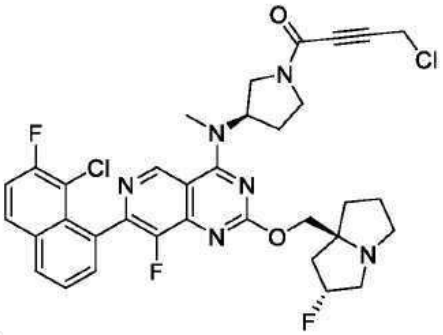
[3877] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-플루오로사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(12.45 mg, 19.91%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 2H), 4.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.25 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H).

[3878] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.063분, ESI+ 실측치 [M+H] = 758.3.



[3879]

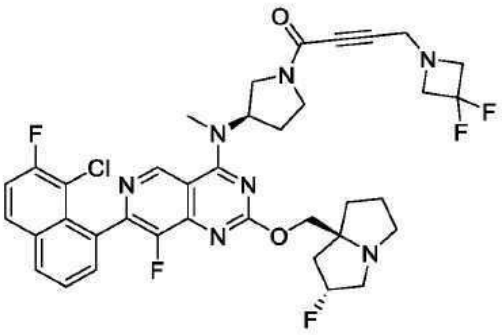
[3880] **실시예 209(방법 13): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**



[3881]

[3882] **단계 1: 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**

[3883] **방법 #13, 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(15 mg, 29.98%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.681분, m/z = 682.2 $[M + H]^+$.

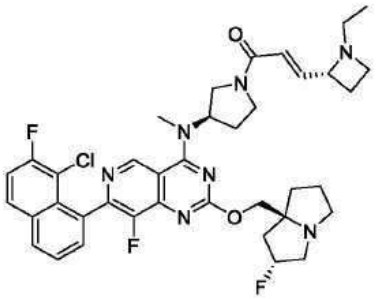


[3884]

[3885] **단계 2: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**

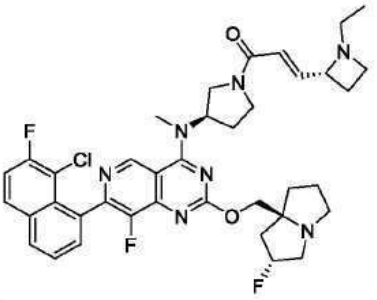
[3886] **방법 #13, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(2 mg, 4.47%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.10 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 2H), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 5H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 2H).

[3887] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.063분, ESI+ 실측치 [M+H] = 739.3.



[3888]

[3889] **실시예 210(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-에틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

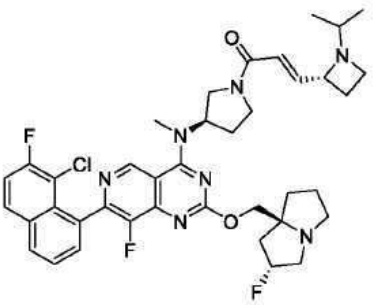


[3890]

[3891] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-에틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[3892] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-에틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(23.18 mg, 23.44%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.31 - 9.13 (m, 1H), 8.25 - 8.04 (m, 2H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.9, 15.2 Hz, 1H), 6.49 - 6.34 (m, 1H), 5.53 - 5.14 (m, 2H), 4.29 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 6H), 1.96 - 1.80 (m, 4H), 1.04 - 0.85 (m, 3H).

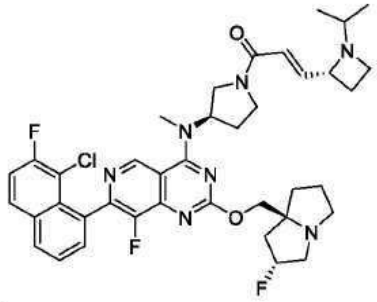
[3893] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.994분, ESI+ 실측치 [M+H] = 719.3.



[3894]

[3895] **실시예 211(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-**

3-((*R*)-1-아이소프로필아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온

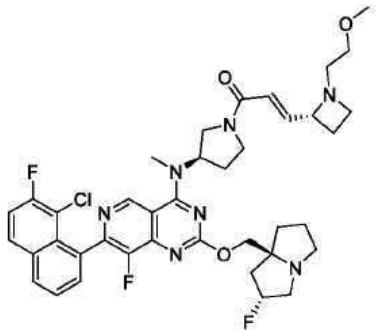


[3896]

[3897] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-아이소프로필아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

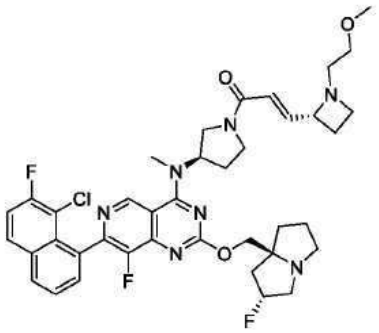
[3898] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-아이소프로필아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(24.7 mg, 13.20%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 3.3, 6.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 6.4, 15.1 Hz, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.16 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (br s, 1H), 2.13 (br s, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 6H).

[3899] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.071분, ESI+ 실측치 [M+H] = 733.3.



[3900]

[3901] **실시예 212(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

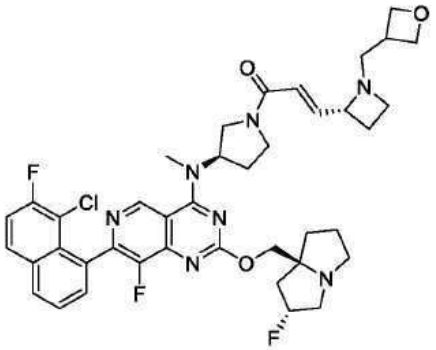


[3902]

[3903] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

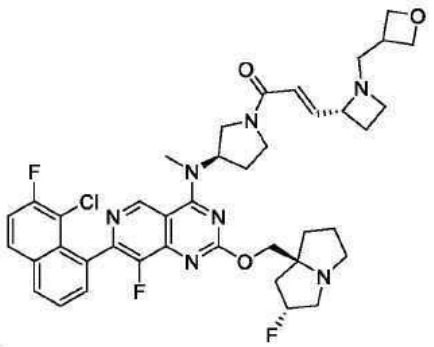
[3904] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(14.63 mg, 10.09%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (br dd, J = 6.3 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.1 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.86 (m, 1H), 6.38 - 6.52 (m, 1H), 5.19 - 5.44 (m, 2H), 4.20 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 2H), 3.79 - 4.00 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.50 - 3.65 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.31 - 3.39 (m, 2H), 3.26 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 2.98 - 3.10 (m, 2H), 2.87 - 2.95 (m, 2H), 2.50 - 2.69 (m, 2H), 2.31 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.25 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.06 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.94 (m, 4H).

[3905] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.951분, ESI+ 실측치 [M+H] = 749.3.



[3906]

[3907] **실시예 213(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

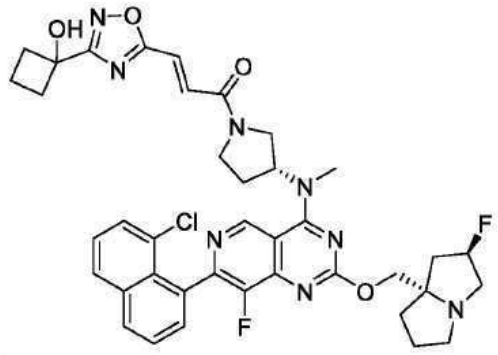


[3908]

[3909] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

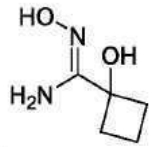
[3910] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(40.63 mg, 23.51%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.29 - 9.14 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 2.13 (br s, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H).

[3911] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.889분, ESI+ 실측치 [M+H] = 761.3.



[3912]

[3913] **실시예 214(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

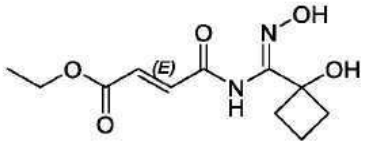


[3914]

[3915] **단계 1: *N*',1-다이하이드록시사이클로뷰테인카복스아미딘**

[3916] **방법 #1, 단계 1**과 유사한 방식으로 하이드록실이미드아마이드 형성 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 *N*',1-다이하이드록시사이클로뷰테인카복스아미딘(1.5 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한

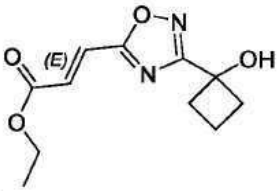
추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.254분, m/z = 130.1 $[M + H]^+$.



[3917]

[3918] **단계 2: 에틸 (*E*)-4-[[(*E*)-*N*-하이드록시-*C*-(1-하이드록시사이클로뷰틸)카본이미도일]아미노]-4-옥소-뷰트-2-에노에이트**

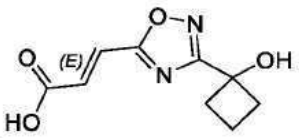
[3919] **방법 #1, 단계 2**와 유사한 방식으로 커플링 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 에틸 (*E*)-4-[[(*E*)-*N*-하이드록시-*C*-(1-하이드록시사이클로뷰틸)카본이미도일]아미노]-4-옥소-뷰트-2-에노에이트(1.6 g, 58.04%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.627분, m/z = 256.1 $[M + H]^+$.



[3920]

[3921] **단계 3: 에틸 (*E*)-3-(3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트**

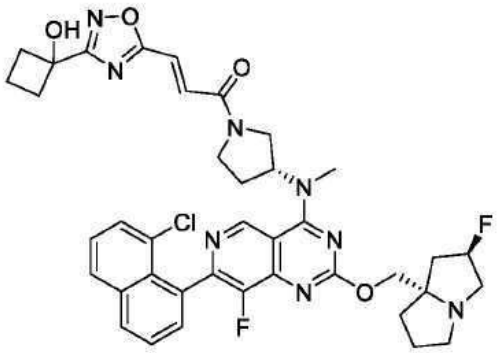
[3922] **방법 #1, 단계 3**과 유사한 방식으로 고리화 반응을 준비하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 에틸 (*E*)-3-(3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)아크릴레이트(600 mg, 64.54%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.691분, m/z = 238.1 $[M + H]^+$.



[3923]

[3924] **단계 4: (*E*)-3-[3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔산**

[3925] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-[3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로프-2-엔산(150 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.540분, m/z = 210.1 $[M + H]^+$.



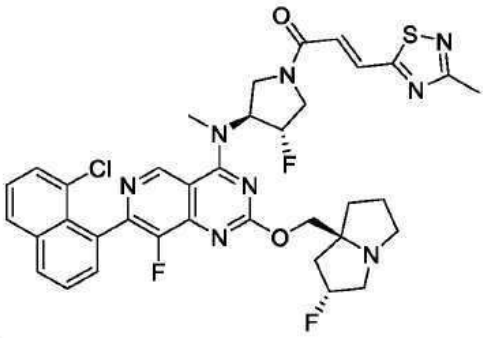
[3926]

[3927] **단계 5: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

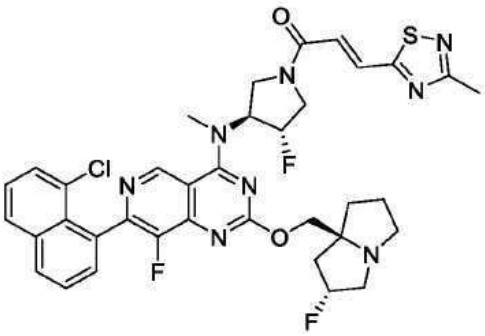
[3928] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters

Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-(1-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(10.26 mg, 3.66%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.34 (br d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.89 - 1.71 (m, 4H).

[3929] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.011분, ESI+ 실측치 [M+H] = 756.3.

[3930] 

[3931] **실시예 215(방법 8): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

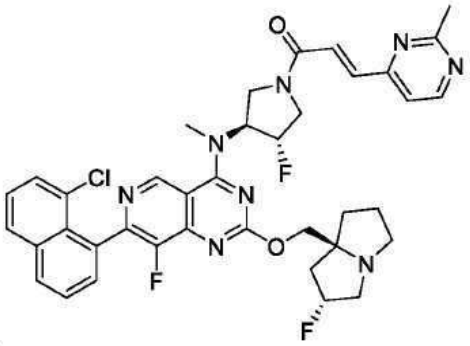
[3932] 

[3933] **단계 1: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[3934] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-80%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(14.76 mg, 18.06%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.4, 15.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.51 (m, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (br dd, J = 3.6, 6.9 Hz, 1H), 2.02 (br d, J = 7.5 Hz, 1H),

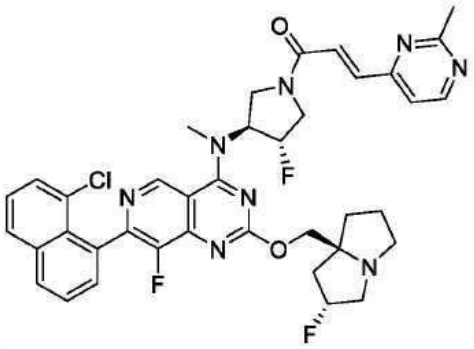
1.91 - 1.76 (m, 3H).

[3935] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.958분, ESI+ 실측치 [M+H] = 734.2.



[3936]

[3937] **실시예 216(방법 1): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

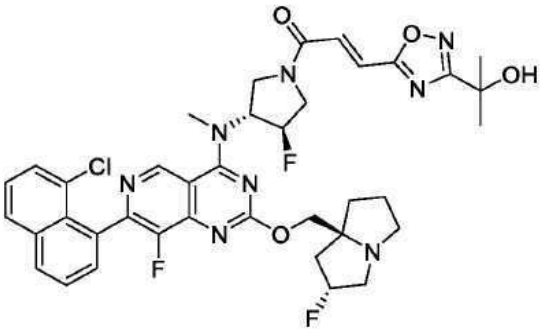


[3938]

[3939] **단계 1: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

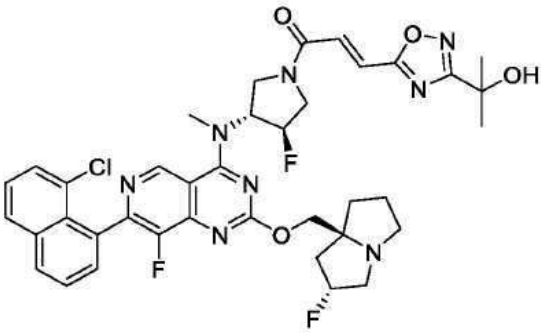
[3940] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(10.26 mg, 11.83%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.78 - 5.53 (m, 1H), 5.37 - 5.13 (m, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.80 (m, 2H), 3.54 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.66 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.76 (m, 3H).

[3941] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.803분. ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[3942]

[3943] **실시예 217(방법 1): (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

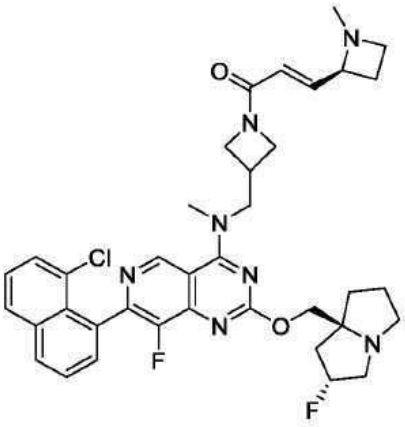


[3944]

[3945] **단계 1: (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

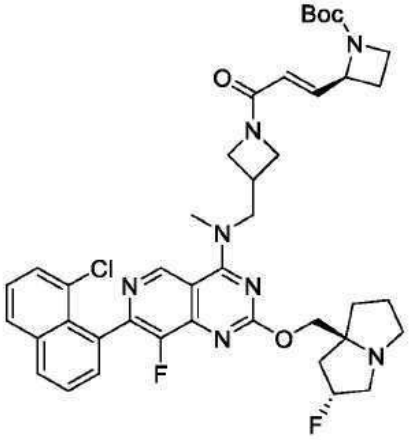
[3946] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(17.69 mg, 39.83%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 5.82 - 5.53 (m, 1H), 5.47 - 5.07 (m, 2H), 4.59 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.29 - 3.07 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.12 (br d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.90 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[3947] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.247분. ESI+ 실측치 [M+H] = 762.3.



[3948]

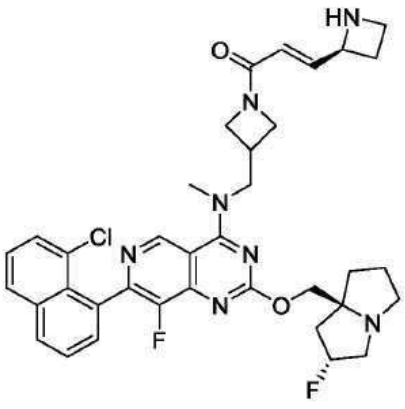
[3949] **실시예 218(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3950]

[3951] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

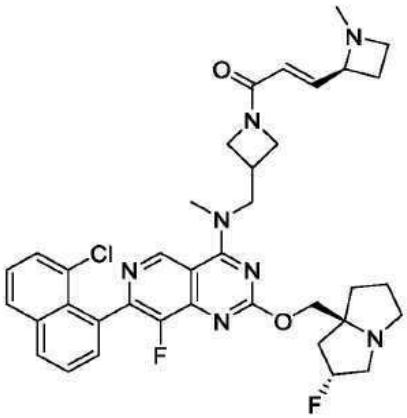
[3952] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(52 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.753분, m/z = 773.3 $[M + H]^+$.



[3953]

[3954] **단계 2: (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3955] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(60 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.617분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.

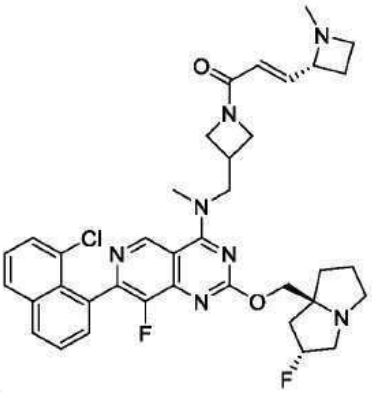


[3956]

[3957] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

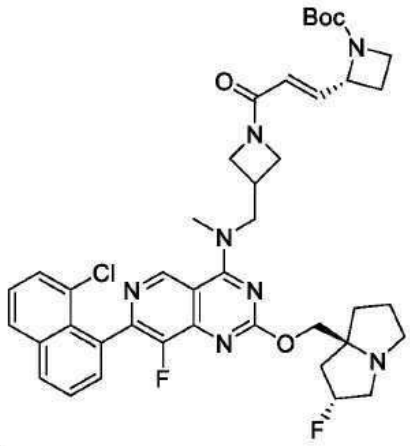
[3958] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(4.29 mg, 7.00%, 폼산 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 6.0, 15.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.36 (br t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.16 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 4H).

[3959] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.873분, ESI+ 실측치 [M+H] = 687.3.



[3960]

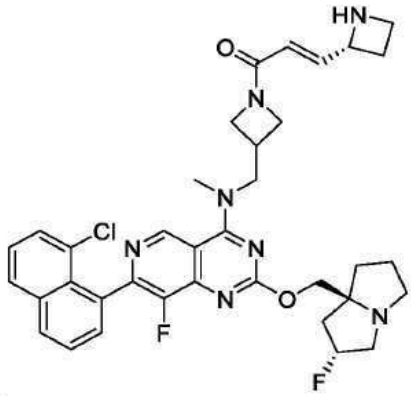
[3961] **실시예 219(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3962]

[3963] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

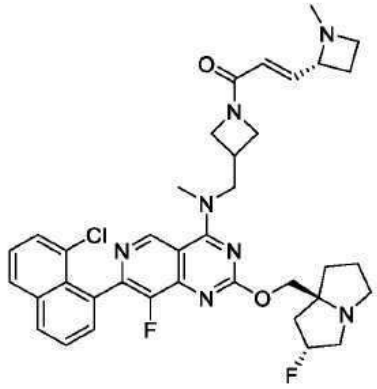
[3964] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(50 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.729분, m/z = 773.3 $[M + H]^+$.



[3965]

[3966] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3967] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.752분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.

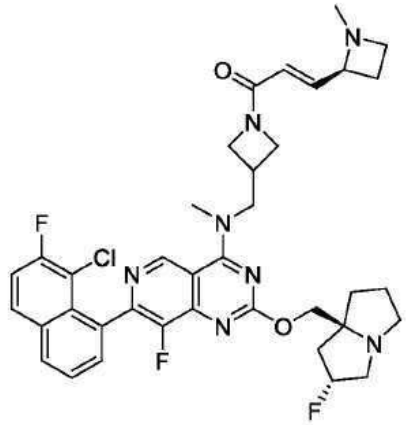


[3968]

[3969] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

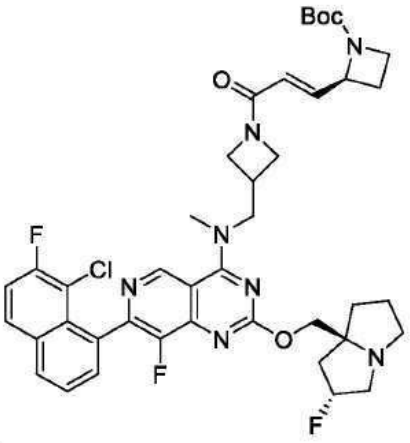
[3970] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(6.21 mg, 12.11%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 - 9.08 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 6.62 (ddd, J = 1.7, 5.6, 15.2 Hz, 1H), 6.01 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.08 (m, 1H), 4.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 3H), 2.99 (br s, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (br d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.03 (br s, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

[3971] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.860분, ESI+ 실측치 [M+H] = 687.3.



[3972]

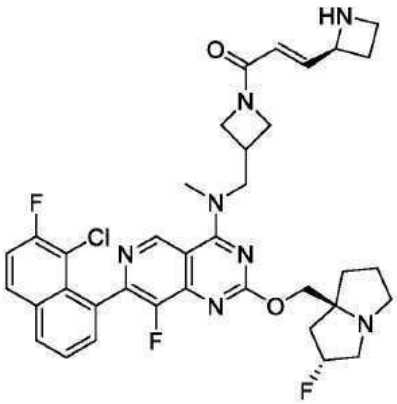
[3973] **실시예 220(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3974]

[3975] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

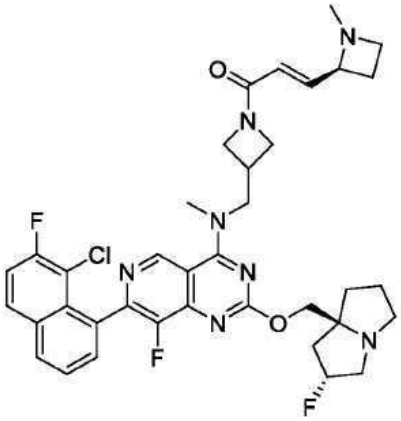
[3976] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(52 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.735분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[3977]

[3978] **단계 2: (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3979] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.616분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

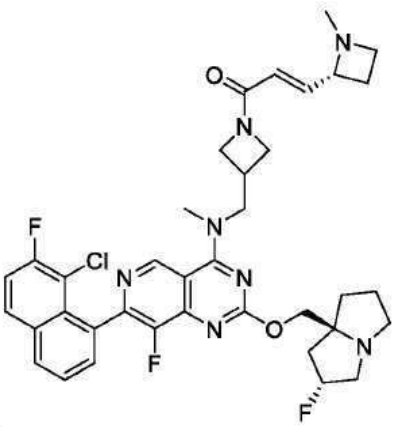


[3980]

[3981] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

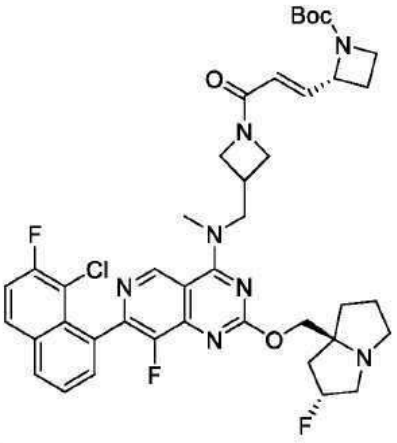
[3982] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(7.65 mg, 14.95%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 5.8, 15.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 5H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.06 (br s, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 4H).

[3983] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.891분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[3984]

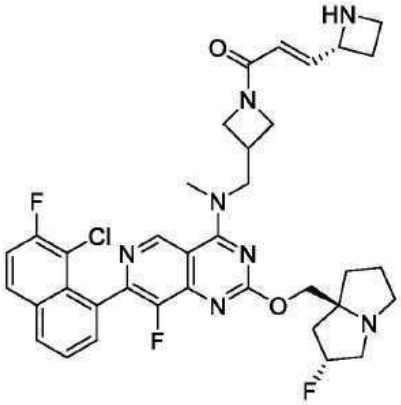
[3985] **실시예 221(방법 8): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3986]

[3987] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

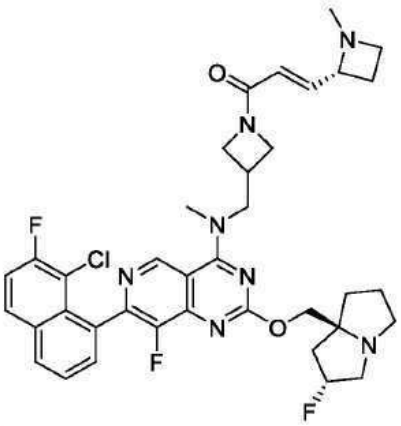
[3988] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(50 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.705분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[3989]

[3990] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[3991] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(50 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.761분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

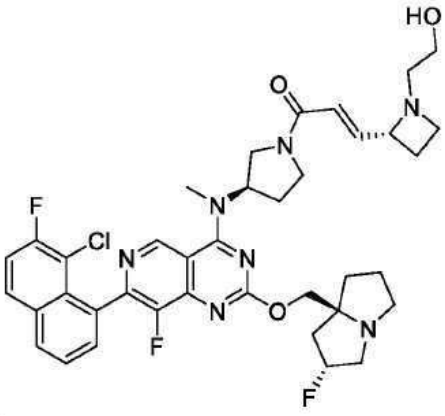


[3992]

[3993] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

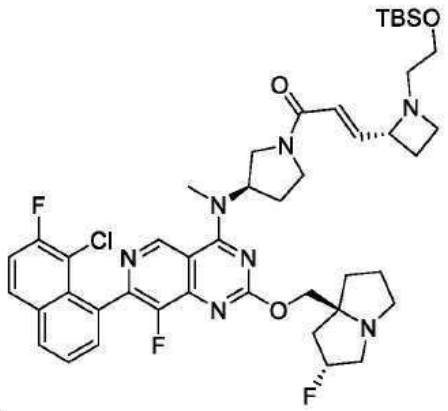
[3994] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(10.15 mg, 28.97%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.31 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 3.0, 6.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.10 (br d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 5H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H).

[3995] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.881분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[3996]

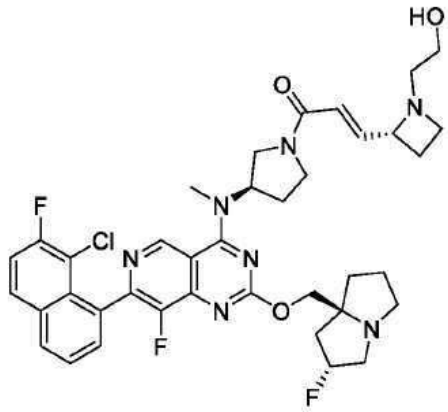
[3997] **실시예 222(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[3998]

[3999] **단계 1: (*E*)-3-((*R*)-1-(2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4000] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-((*R*)-1-(2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(26 mg, 27.38%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.729분, m/z = 849.4 $[M + H]^+$.



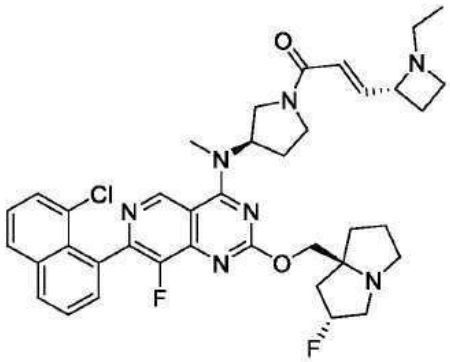
[4001]

[4002] **단계 2: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4003] THF(1 mL) 중 (*E*)-3-((*R*)-1-(2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(15 mg, 17.64 μmol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 용액에 *N*,*N*-다이에틸에탄아민 트라이하이드로플루오라이드(28.43 mg, 176.37 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(3.43 mg, 26.42%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.11 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 3.5, 6.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 1H), 6.51 - 6.37 (m, 1H), 5.39 - 5.04 (m, 2H), 4.30 - 3.94 (m, 4H), 3.91 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 3H), 3.43 (br t, J = 5.1 Hz, 3H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 3.01 - 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 1.98 (m,

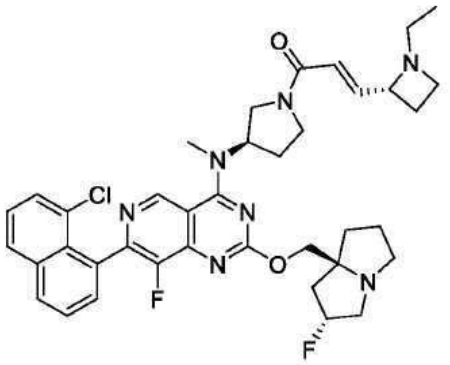
8H), 1.89 (br s, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H).

[4004] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.931분, ESI+ 실측치 [M+H] = 735.3.



[4005]

[4006] **실시예 223(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-에틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

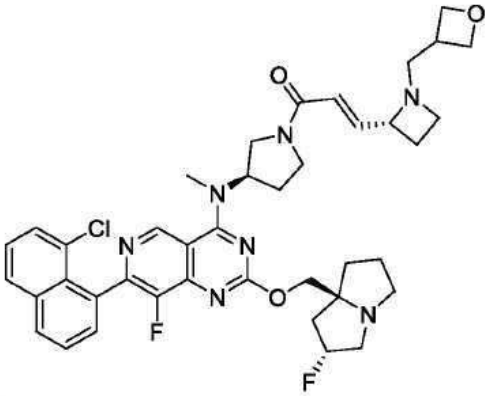


[4007]

[4008] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-에틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

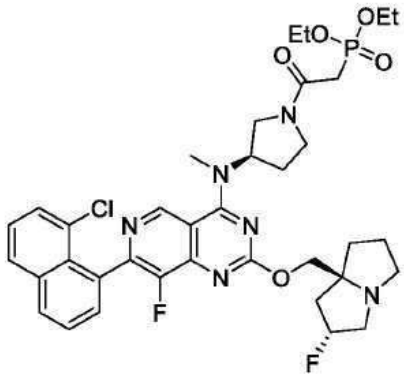
[4009] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-에틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(15.53 mg, 23.63%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.12 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 5.8, 15.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.34 (m, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 3H), 2.39 - 2.00 (m, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.11 - 0.88 (m, 3H).

[4010] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.993분, ESI+ 실측치 [M+H] = 701.3.



[4011]

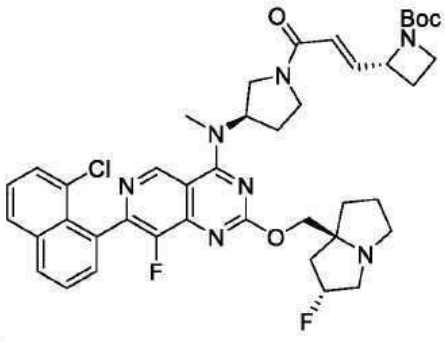
[4012] **실시예 224(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4013]

[4014] **단계 1: 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

[4015] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 6-7% 메탄올)로 정제하여 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(700 mg, 72.96%)를 주황색 검으로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.715분, m/z = 742.3 $[M + H]^+$.

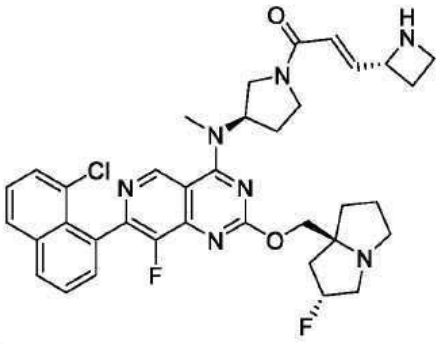


[4016]

[4017] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

[4018] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-

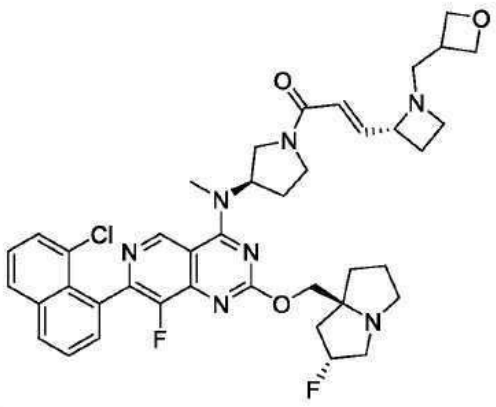
200 메시, 석유 에터 중 50-60% 테트라하이드로퓨란)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(470 mg, 63.80%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.782분, m/z = 773.3 $[M + H]^+$.



[4019]

[4020] **단계 3: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4021] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(162 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 담황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.638분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.



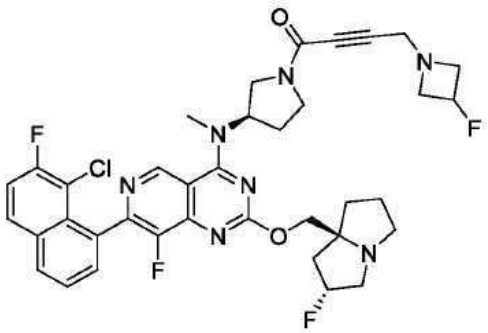
[4022]

[4023] **단계 4: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4024] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(10.51 mg, 13.39%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 - 9.15 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 2H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 3H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (ddd, J = 7.4, 12.6, 17.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.98 (br dd, J = 7.4, 14.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H),

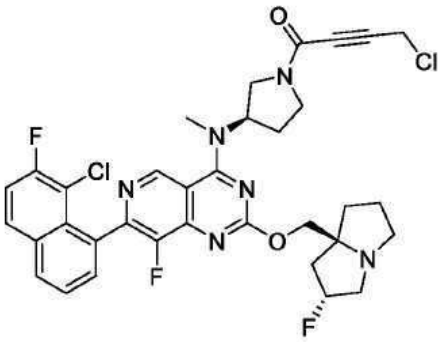
2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 7H), 1.89 - 1.84 (m, 2H).

[4025] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.883분, ESI+ 실측치 [M+H] = 743.3.



[4026]

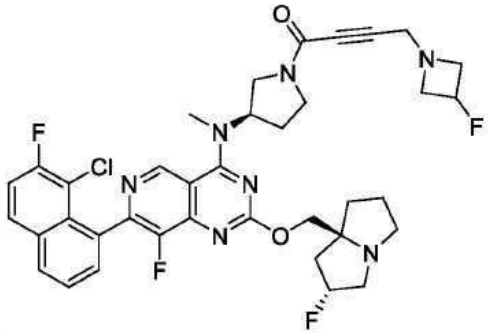
[4027] **실시예 225(방법 13-마스터): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**



[4028]

[4029] **단계 1: 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**

[4030] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(TFA 조건; 컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(130 mg, 43.32%, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.578분, m/z = 682.2 $[M + H]^+$.



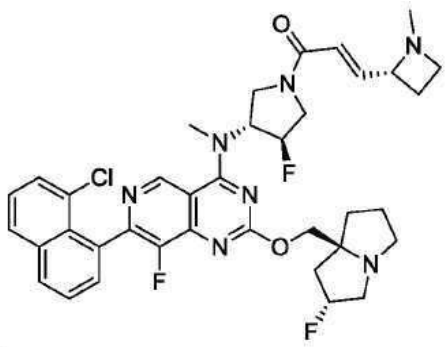
[4031]

[4032] **단계 2: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**

[4033] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(1 mL) 중 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤

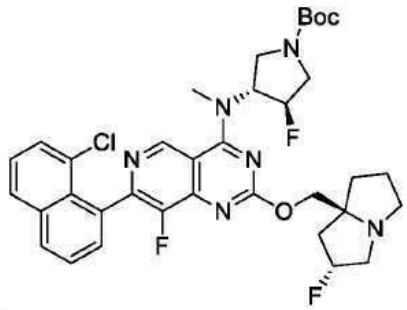
리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(50 mg, 73.15 umol) 및 3-플루오로아제티딘;하이드로클로라이드(16.32 mg, 146.30 μmol)의 용액에 탄산 포타슘(30.33 mg, 219.44 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-45%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(4.83 mg, 8.67%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.17 (br dd, J = 3.4, 6.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.00 (m, 3H), 4.28 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 3H).

[4034] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.960분, ESI+ 실측치 [M+H] = 721.3.



[4035]

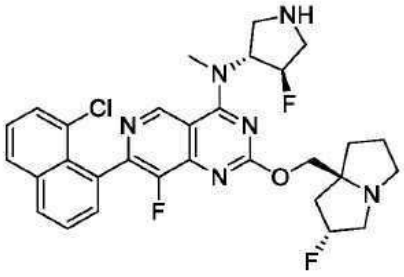
[4036] **실시예 226(방법 8): (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4037]

[4038] **단계 1: (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

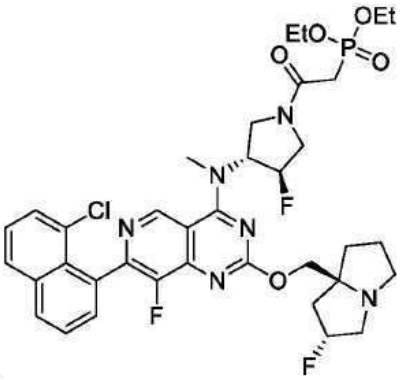
[4039] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18(250 * 70 mm, 15 um); 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-65%, 24분)로 정제하여 (3*R*,4*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(600 mg, 13.98%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.764분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.



[4040]

[4041] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

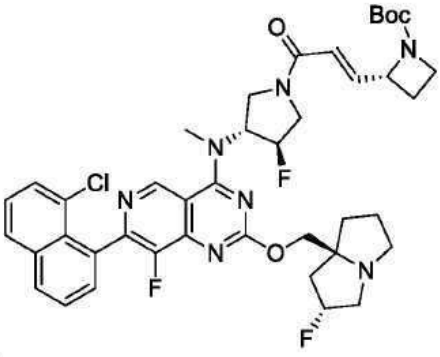
[4042] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(550 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.605분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



[4043]

[4044] **단계 3: 다이에틸 (2-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

[4045] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 10%-45%, 8분)로 정제하여 다이에틸 (2-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(120 mg, 47.79%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.702분, m/z = 760.3 $[M + H]^+$.

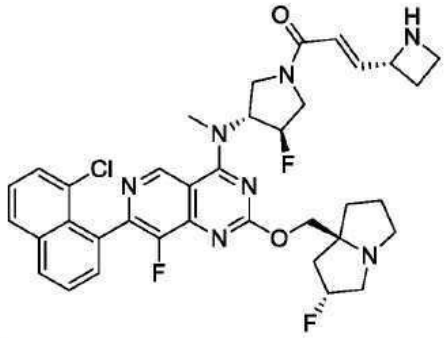


[4046]

[4047] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-**

일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

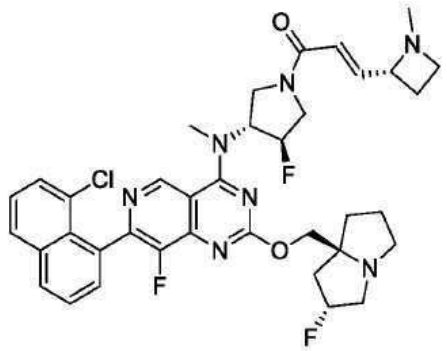
[4048] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 2-((*E*)-3-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(60 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.755분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[4049]

[4050] **단계 5: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4051] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(60 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.623분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.



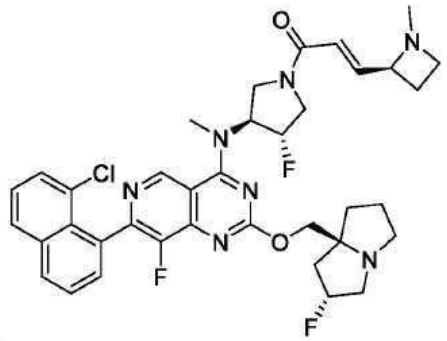
[4052]

[4053] **단계 6: (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4054] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(7.72 mg, 13.76%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 15.1 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.46 (m, 1H), 5.55 - 5.69 (m, 1H), 5.19 - 5.38 (m, 2H), 4.14 - 4.25 (m, 3H), 3.76 - 3.96 (m, 3H), 3.53 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.31 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.80 - 2.96

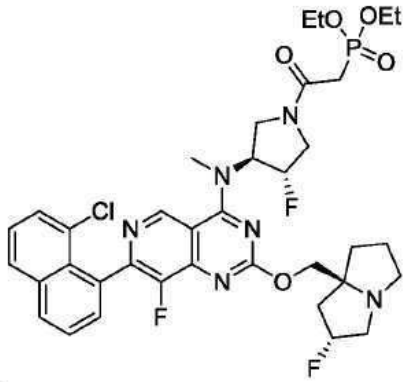
(m, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.19 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.16 (m, 3H), 2.06 (br s, 1H), 1.89 (br dd, J = 10.6 Hz, J = 6.6 Hz, 2H). LCMS Rt = 2.961분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[4055] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.961분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[4056]

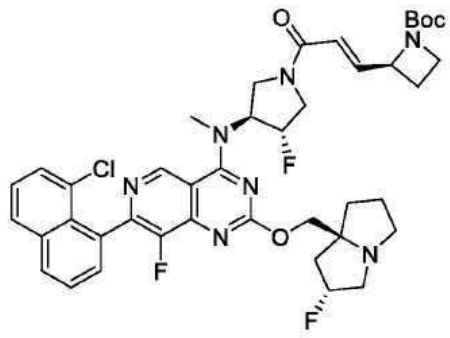
[4057] **실시예 227(방법 8): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4058]

[4059] **단계 1: 다이에틸 (2-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

[4060] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: C18 150 * 30 mm * 5 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-60%, 8분)로 정제하여 다이에틸 (2-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(180 mg, 54.07%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.696분, m/z = 760.3 $[M + H]^+$.

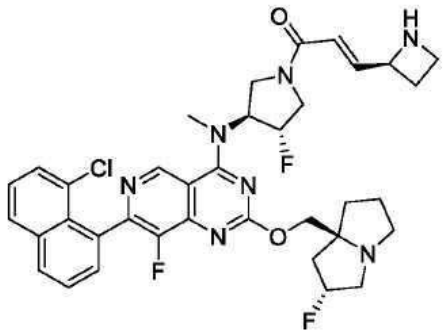


[4061]

[4062] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오**

로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

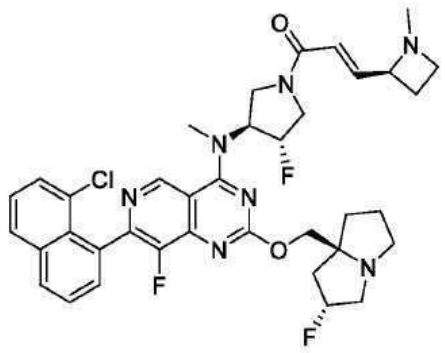
[4063] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(83 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.711분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[4064]

[4065] **단계 3: (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4066] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(84 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.625분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.



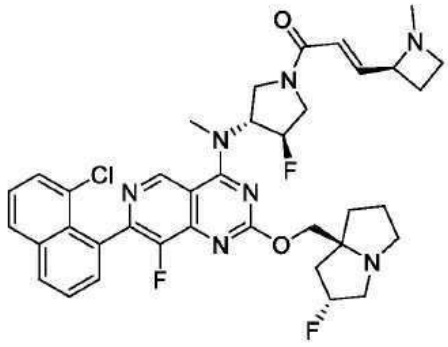
[4067]

[4068] **단계 4: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4069] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(3.99 mg, 5.22%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.30 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.08 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 6.86 (br dd, J = 5.4, 15.2 Hz, 1H), 6.43 (br dd, J = 5.7, 15.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.53 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 4.03 - 3.75 (m, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 3H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 3H), 2.30 (br

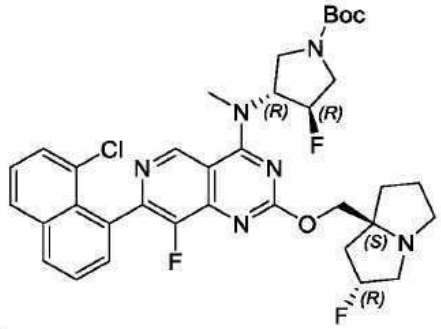
s, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 5H), 1.96 - 1.81 (m, 3H).

[4070] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.967분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[4071]

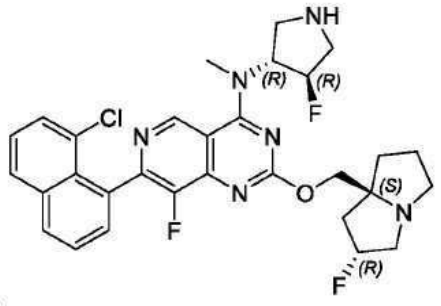
[4072] **실시예 228(방법 8): (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4073]

[4074] **단계 1: 삼차-뷰틸 (3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

[4075] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18(250 * 70 mm, 15 um); 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-65%, 24분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(600 mg, 13.98%, 트라이플루오로아세트산 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.769분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.

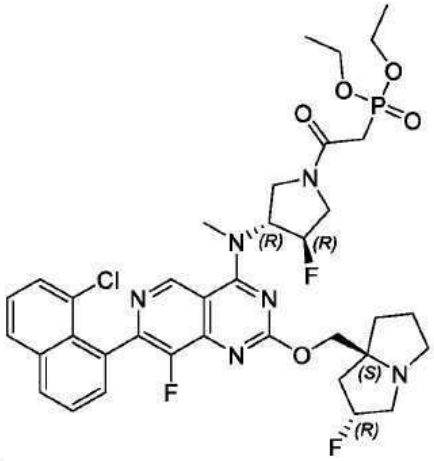


[4076]

[4077] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4078] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피

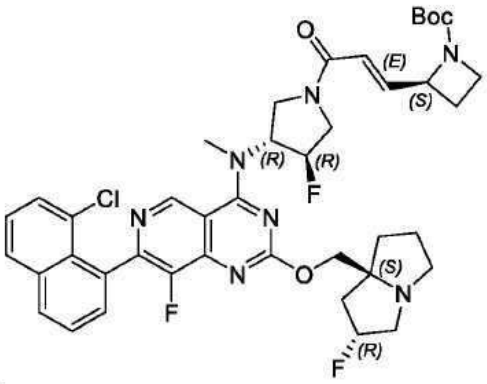
롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(550 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.605분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.



[4079]

[4080] **단계 3: 다이에틸 (2-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트**

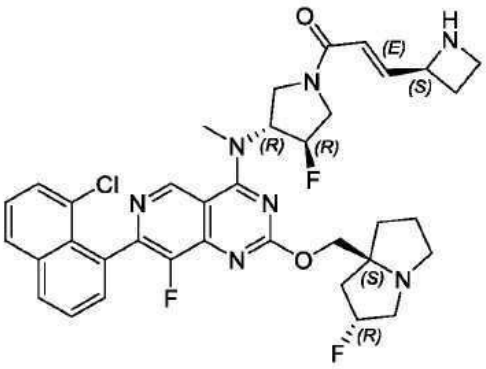
[4081] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 10%-45%, 8분)로 정제하여 다이에틸 (2-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(120 mg, 47.79%, 트라이플루오로아세트산 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.706분, m/z = 760.3 $[M + H]^+$.



[4082]

[4083] **단계 4: 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

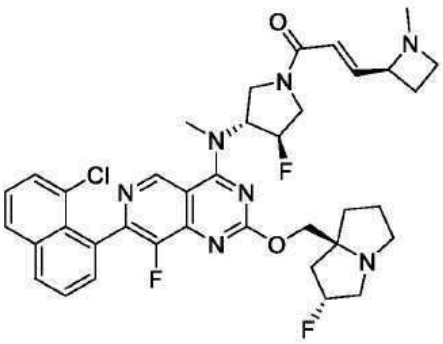
[4084] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(50 mg, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.753분, m/z = 791.3 $[M + H]^+$.



[4085]

[4086] **단계 5: (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4087] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(43 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.625분, m/z = 691.3 $[M + H]^+$.

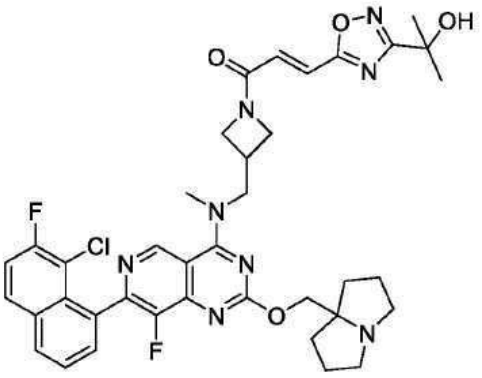


[4088]

[4089] **단계 6: (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

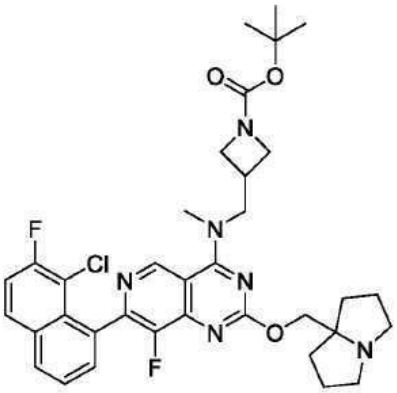
[4090] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*R*,4*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(4.73 mg, 12.52%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.23 - 7.98 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.51 - 6.28 (m, 1H), 5.79 - 5.50 (m, 1H), 5.43 - 5.12 (m, 2H), 4.32 - 4.08 (m, 4H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.53 (br d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.40 - 3.24 (m, 1H), 3.15 (br d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H), 3.04 - 2.73 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (br s, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.88 (br d, J = 8.1 Hz, 2H). LCMS Rt = 2.853분, m/z = 705.3 $[M + H]^+$.

[4091] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.853분, ESI+ 실측치 [M+H] = 705.3.



[4092]

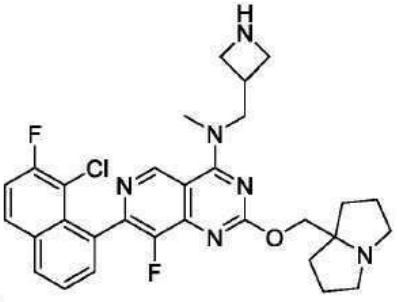
[4093] **실시예 229(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**



[4094]

[4095] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

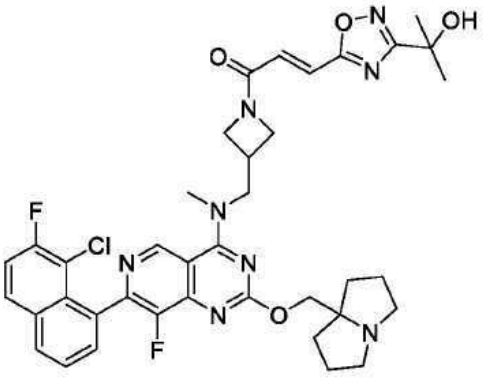
[4096] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 15.67%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.101분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$.



[4097]

[4098] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4099] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.606분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.

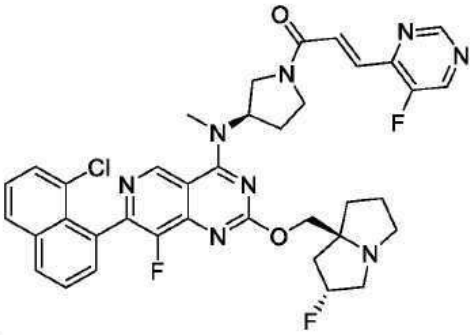


[4100]

[4101] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

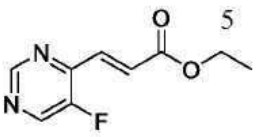
[4102] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-45%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(13.82 mg, 13.10%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 3.3, 6.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 4H), 3.93 (td, J = 5.7, 9.4 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.64 (dt, J = 6.7, 10.1 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.83 (dq, J = 6.6, 13.5 Hz, 4H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).

[4103] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.567분, ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3.



[4104]

[4105] **실시예 230(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

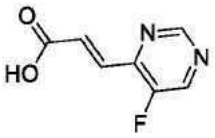


[4106]

[4107] **단계 1: 에틸 (*E*)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)아크릴레이트**

[4108] 다이옥세인(8 mL) 및 물(2 mL) 중 4-클로로-5-플루오로-피리미딘(500 mg, 3.77 mmol), 에틸 (*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(1.28 g, 5.66 mmol), 클로로(2-다이사이클로헥실포스

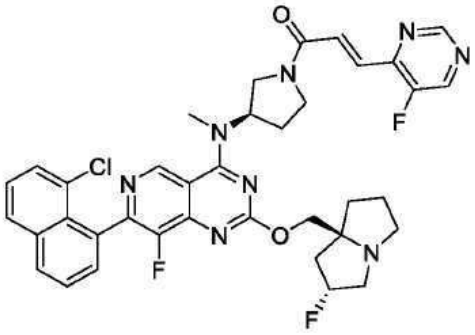
피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(296.85 mg, 377.29 μmol) 및 인산 포타슘(2.40 g, 11.32 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 에틸 (*E*)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)아크릴레이트(1.4 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.707분, m/z = 196.1 $[M + H]^+$.



[4109]

[4110] **단계 2: (*E*)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)아크릴산**

[4111] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)아크릴산(250 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.460분, m/z = 168.0 $[M + H]^+$.

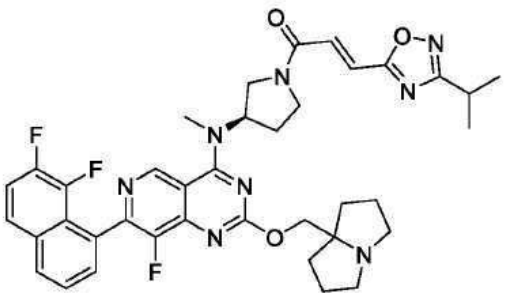


[4112]

[4113] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

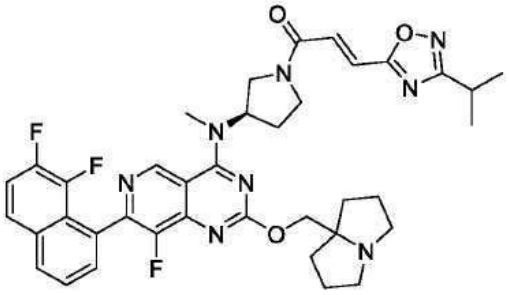
[4114] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(18.39 mg, 11.01%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.28 - 9.20 (m, 1H), 9.01 (dd, J = 2.8, 12.6 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.3, 5.4 Hz, 1H), 8.20 - 7.99 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 5.50 - 5.16 (m, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (br dd, J = 2.9, 8.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 3H), 1.90 (br s, 2H).

[4115] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.968분, ESI+ 실측치 [M+H] = 714.2.



[4116]

[4117] **실시예 231(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

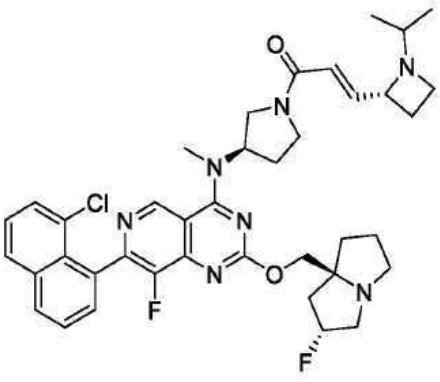


[4118]

[4119] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[4120] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여
(*R*,*E*)-1-(3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(31.9 mg, 36.11%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.57 - 7.31 (m, 3H), 5.51 - 5.27 (m, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.09 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 7.0, 8.7 Hz, 6H).

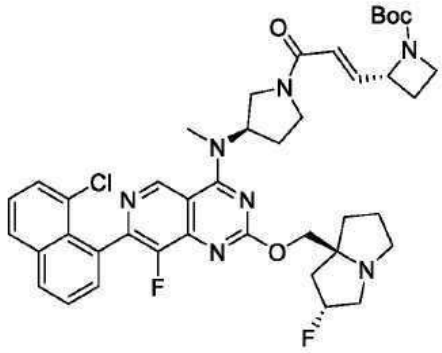
[4121] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.911분, ESI+ 실측치 [M+H] = 712.3.



[4122]

[4123] **실시예 232(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하**

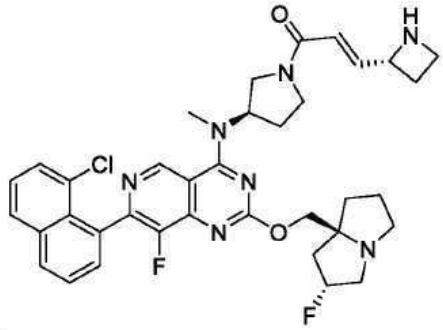
이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-아이소프로필아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온



[4124]

[4125] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

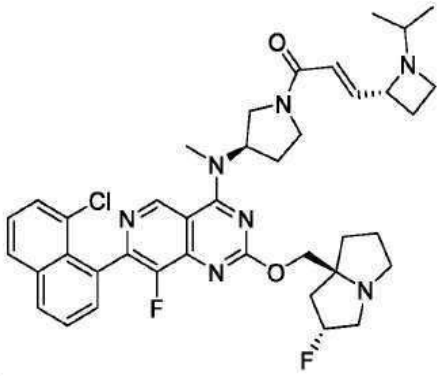
[4126] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(470 mg, 63.80%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.779분, m/z = 773.3 $[M + H]^+$.



[4127]

[4128] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4129] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(162 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.618분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.

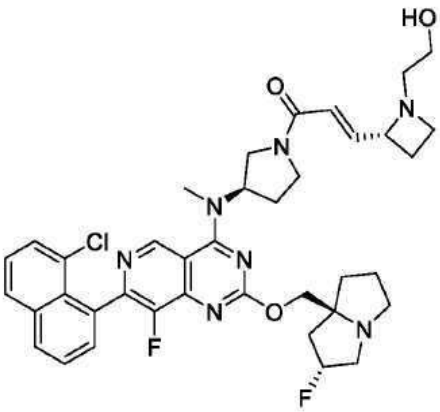


[4130]

[4131] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-아이소프로필아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

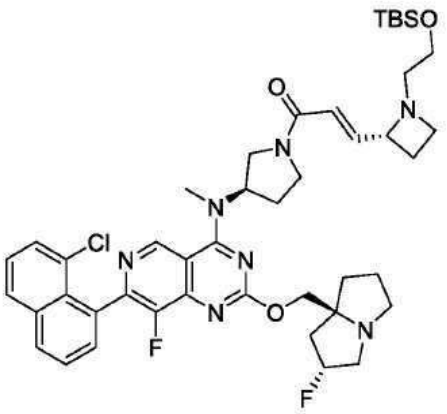
[4132] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-아이소프로필아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(8.02 mg, 10.40%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 - 9.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 4H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.86 (br s, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 6H).

[4133] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.050분, ESI+ 실측치 [M+H] = 715.3.



[4134]

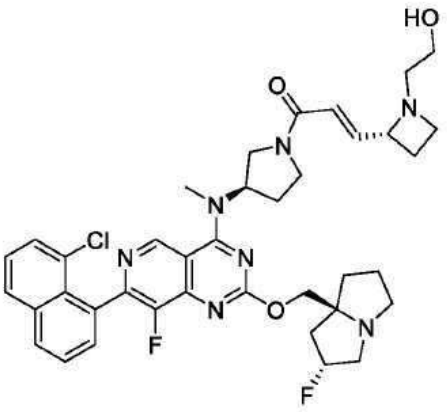
[4135] **실시예 233(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4136]

[4137] **단계 1: (*E*)-3-((*R*)-1-(2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4138] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-1-(2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(70 mg, 미정제)을 담황색 검으로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.141분, m/z = 831.4 $[M + H]^+$.



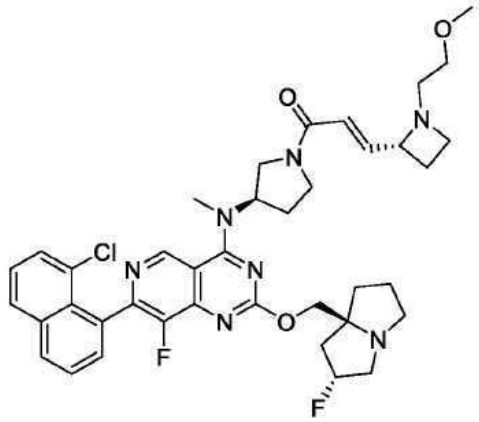
[4139]

[4140] **단계 2: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

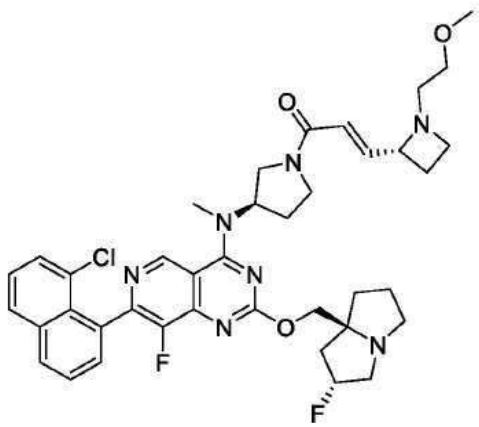
[4141] 테트라하이드로퓨란(1 mL) 중 (*E*)-3-((*R*)-1-(2-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(70 mg, 84.08 μmol)의 용액에 *N*,*N*-다이에틸에탄아민 트라이하이드로플루오라이드(135.55 mg, 137.06 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(2.9 mg, 4.66%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 - 9.12 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.81 (td, J = 6.1, 15.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 4.9, 15.1 Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 2H), 4.28 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.52 (br d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.33 -

2.21 (m, 4H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H).

[4142] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.639분, ESI+ 실측치 [M+H] = 717.3.

[4143] 

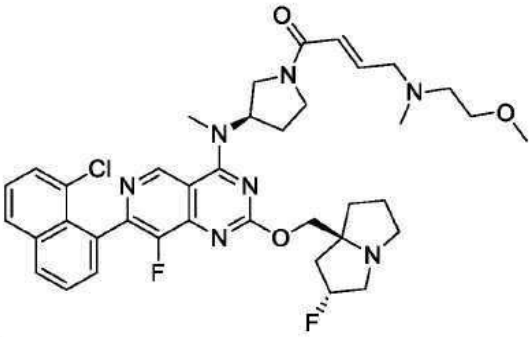
[4144] **실시예 234(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4145] 

[4146] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

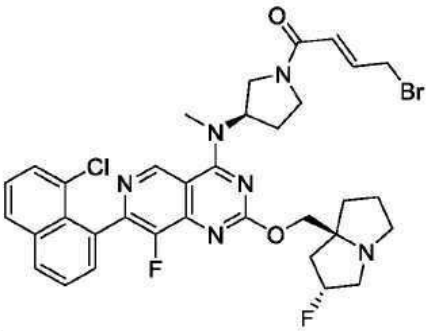
[4147] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-(2-메톡시에틸)아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(8.68 mg, 9.20%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 5.6, 15.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 10.7, 14.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 3H), 3.35 - 3.28 (m, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.18 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.10 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 4H).

[4148] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.940분, ESI+ 실측치 [M+H] = 731.3.



[4149]

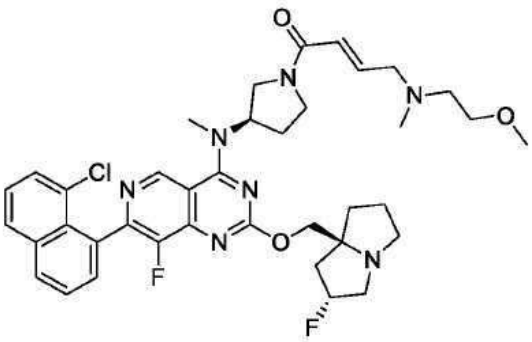
[4150] **실시예 235(방법 12-마스터): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)뷰트-2-엔-1-온**



[4151]

[4152] **단계 1: (*E*)-4-브로모-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4153] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(150 mg, 220.89 umol, 트라이플루오로아세트산)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(28.55 mg, 220.89 μmol) 및 (*E*)-4-브로모뷰트-2-엔오일 클로라이드(81.04 mg, 441.78 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물(황색 용액)을 어떠한 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt =0.705분, m/z = 710.2 $[M + H]^+$.



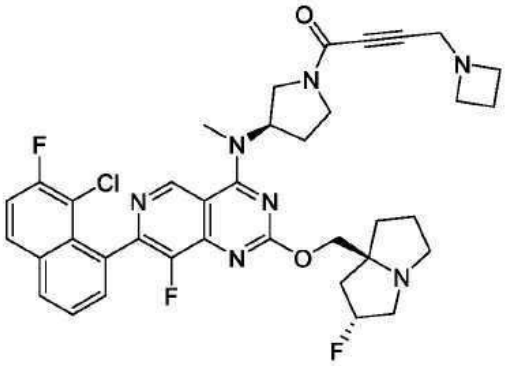
[4154]

[4155] **단계 2: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)뷰트-2-엔-1-온**

[4156] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 (*E*)-4-브로모-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(가정치 150 mg, 210.67 μmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(81.68 mg, 632.00 μmol) 및 2-메톡시-*N*-메틸-에탄아민(56.33 mg, 632.00 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50 ℃에서

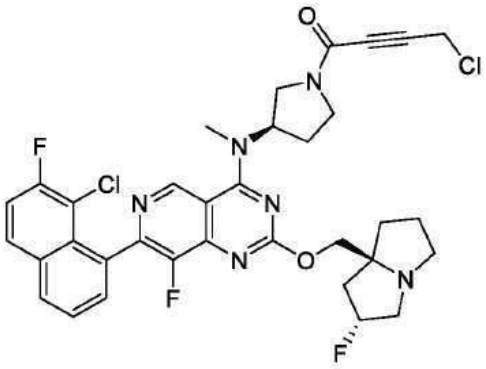
교반하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)뷰트-2-엔-1-온(30.6 mg, 19.83%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.16 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 9.9, 15.1 Hz, 1H), 5.49 - 5.18 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.45 (m, 3H), 3.30 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 3.20 (br t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.56 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 3H).

[4157] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.920분, ESI+ 실측치 [M+H] = 719.3.



[4158]

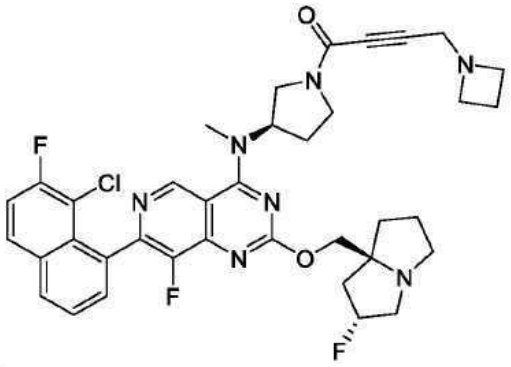
[4159] **실시예 236(방법 13): 4-(아제티딘-1-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**



[4160]

[4161] **단계 1: 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**

[4162] **방법 #13, 단계 1**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 4-클로로-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(130 mg, 43.32%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.681분, m/z = 682.2 $[M + H]^+$.

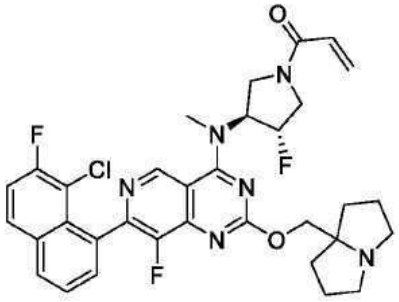


[4163]

[4164] **단계 2: 4-(아제티딘-1-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온**

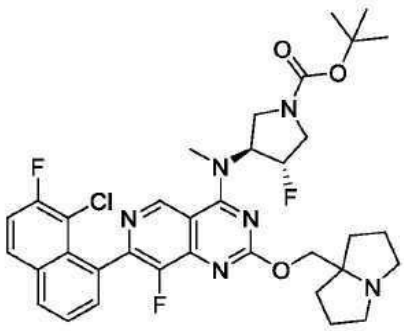
[4165] **방법 #13, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 8분)로 정제하여 4-(아제티딘-1-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-아인-1-온(3.87 mg, 9.07%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.31 - 9.18 (m, 1H), 8.17 (br dd, J = 3.1, 6.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 4H), 3.40 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (td, J = 7.1, 14.5 Hz, 4H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 5H), 1.93 - 1.81 (m, 3H).

[4166] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.948분, ESI+ 실측치 [M+H] = 703.3.



[4167]

[4168] **실시예 237(방법 1): 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4169]

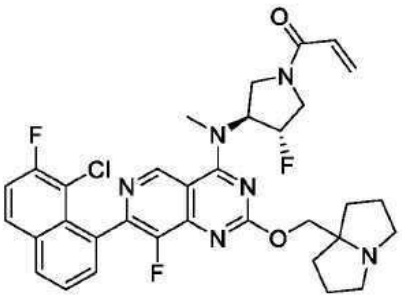
[4170] **단계 1: 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

[4171] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(110 mg, 35.25%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.729분, m/z = 682.3 $[M + H]^+$.

[4172] 

[4173] **단계 2: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

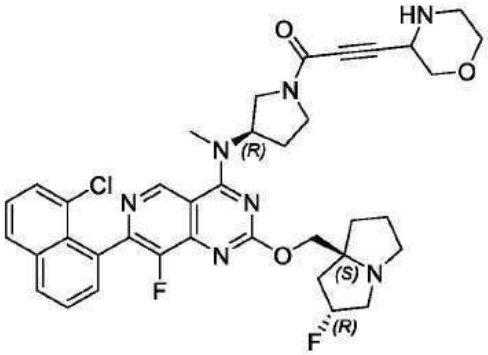
[4174] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-*N*-메틸-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.622분, m/z = 582.2 $[M + H]^+$.

[4175] 

[4176] **단계 3: 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

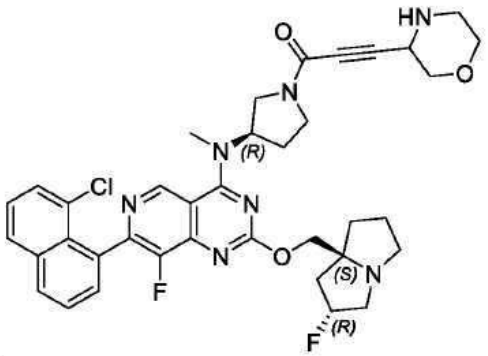
[4177] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-55%, 8분)로 정제하여 1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(28.31 mg, 27.37%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 6.27 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 6H), 1.67 - 1.52 (m, 2H).

[4178] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.545분, ESI+ 실측치 [M+H] = 636.2.



[4179]

[4180] **실시예 238(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온**

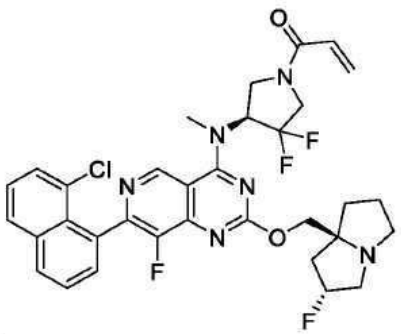


[4181]

[4182] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온**

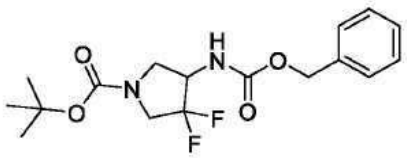
[4183] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(모폴린-3-일)프로프-2-아인-1-온(2.09 mg, 14.73%, 포메이트 염)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.12 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 3H), 3.18 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H), 1.91 - 1.75 (m, 3H). LCMS Rt = 2.646분, m/z = 701.3 $[M + H]^+$.

[4184] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 2.646분, ESI+ 실측치 [M+H] = 701.3.



[4185]

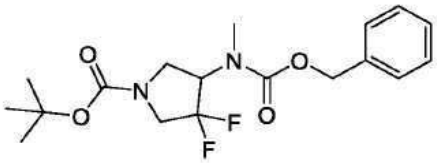
[4186] **실시예 239(방법 1): 1-((*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4187]

[4188] **단계 1: 삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

[4189] 다이옥세인(30 mL) 및 물(30 mL) 중 삼차-뷰틸 4-아미노-3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 22.50 mmol)의 용액에 탄산 소듐(2.86 g, 27.00 mmol) 및 클로로폼산 벤질(4.61 g, 27.00 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(9 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.838분, m/z = 356.2 $[M + H]^+$.



[4190]

[4191] **단계 2: 삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

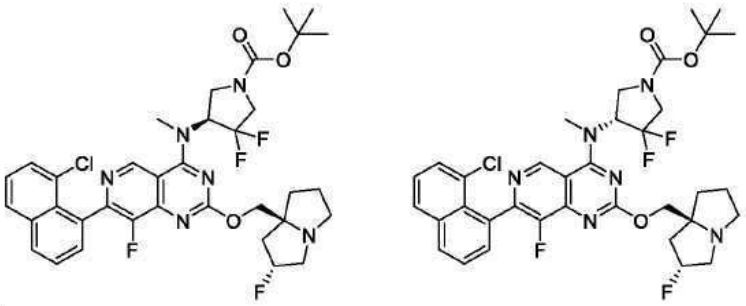
[4192] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(50 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(9 g, 25.26 mmol)의 용액에 수소화 소듐(3.03 g, 75.77 mmol, 60% 순도) 및 아이오도메테인(5.38 g, 37.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(3.7 g, 39.55%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.885분, m/z = 370.2 $[M + H]^+$.



[4193]

[4194] **단계 3: 삼차-뷰틸 3,3-다이플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4195] **방법 #6, 단계 6**과 유사한 방식으로 Cbz기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 삼차-뷰틸 3,3-다이플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.502분, m/z = 236.1 $[M + H]^+$.



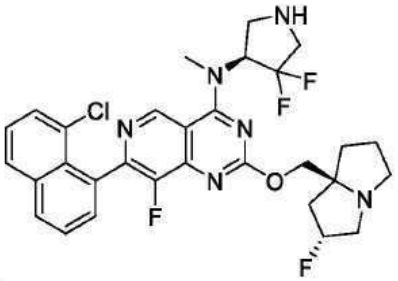
[4196]

[4197] **단계 4: 삼차-뷰틸 (*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트 및 삼차-뷰틸 (*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

[4198] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 35%-55%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(200 mg, 72.36%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. 라세미 물질을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG(250 mm * 30 mm, 10 um); 이동상: [50% CO_2, EtOH 중 50% 0.1% NH_3H_2O], 11분)로 추가 정제하여 다음을 수득하였다.

[4199] 1. 황색 오일로서 삼차-뷰틸 (*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(피크 1, 머무름 시간 = 1.544분)(100 mg, 36.18%). LCMS Rt = 1.660분, m/z = 700.3 $[M + H]^+$; 입체 절대화학은 생물학적 데이터에 기초하여 추정한다.

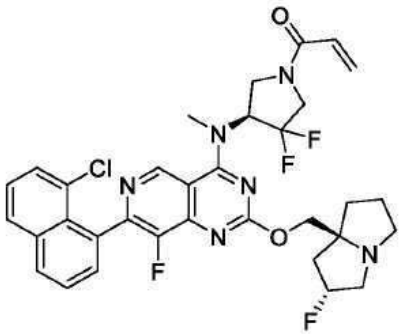
[4200] 2. 황색 오일로서 삼차-뷰틸 (*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(피크 2, 머무름 시간 = 1.753분)(50 mg, 18.09%). LCMS Rt = 1.660분, m/z = 700.3 $[M + H]^+$; 입체 절대화학은 생물학적 데이터에 기초하여 추정한다.



[4201]

[4202] **단계 5: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-((*S*)-4,4-다이플루오로피롤리딘-3-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4203] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-((*S*)-4,4-다이플루오로피롤리딘-3-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.765분, m/z = 600.2 $[M + H]^+$.

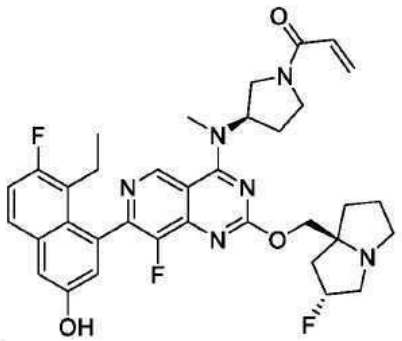


[4204]

[4205] **단계 6: 1-((*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

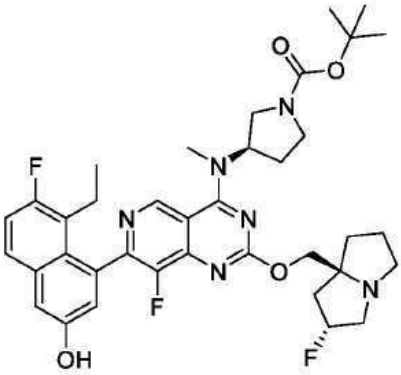
[4206] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*S*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(11.42 mg, 15.56%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 6.68 - 6.48 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.69 (m, 2H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.22 (br d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.20 - 3.94 (m, 3H), 3.59 (br d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.26 - 3.08 (m, 3H), 2.92 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.13 (br s, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 3H).

[4207] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.111분, ESI+ 실측치 [M+H] = 654.2.



[4208]

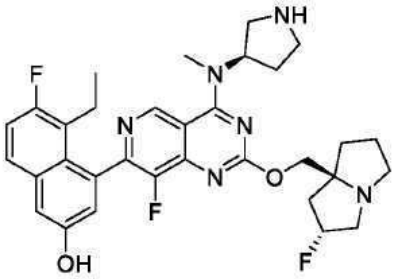
[4209] **실시예 240(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4210]

[4211] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

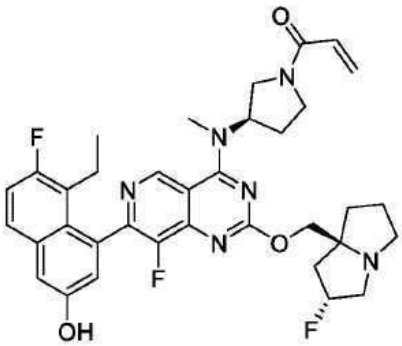
[4212] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(123 mg, 25.97%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.583분, m/z = 692.3 $[M + H]^+$.



[4213]

[4214] **단계 2: 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올**

[4215] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 5-에틸-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(60 mg, 미정제, 염산염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.429분, m/z = 592.3 $[M + H]^+$.

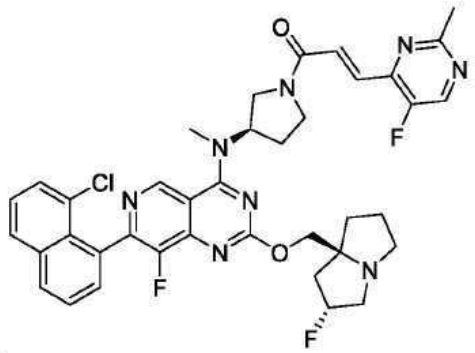


[4216]

[4217] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

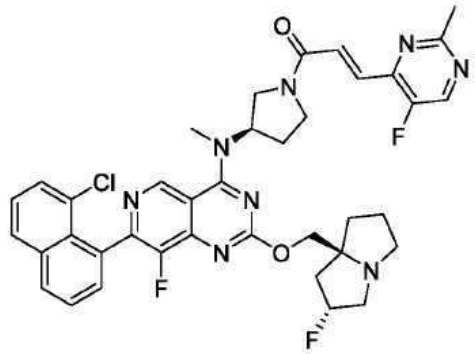
[4218] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(30.28 mg, 44.25%, 트라이플루오로아세트산 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.30 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 5.61 - 5.37 (m, 2H), 4.74 - 4.45 (m, 4H), 4.16 - 3.82 (m, 4H), 3.78 - 3.55 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[4219] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.114분, ESI+ 실측치 [M+H] = 646.3.



[4220]

[4221] **실시예 241(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



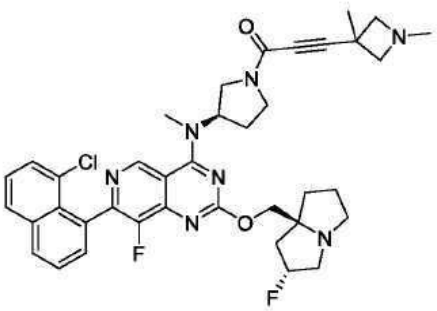
[4222]

[4223] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4224] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(19.24 mg, 19.30%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.27 - 9.12 (m, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 5.44 - 5.10 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 (d,

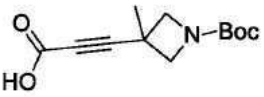
J = 19.9 Hz, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 3H).

[4225] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.197분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[4226]

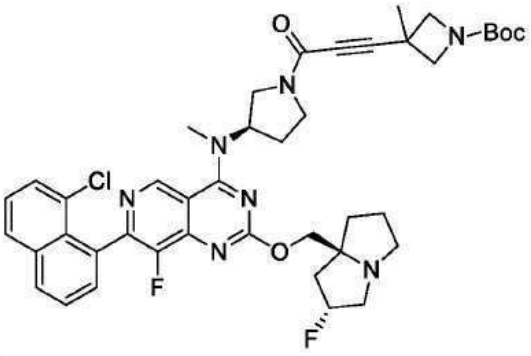
[4227] **실시예 242(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1,3-다이메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**



[4228]

[4229] **단계 1: 3-(1-삼차-뷰톡시카보닐-3-메틸-아제티딘-3-일)프로프-2-아인산**

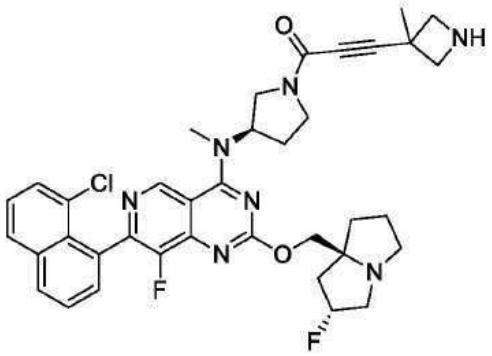
[4230] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 수성층을 진공 농축하여 3-(1-삼차-뷰톡시카보닐-3-메틸-아제티딘-3-일)프로프-2-아인산(320 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[4231]

[4232] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트**

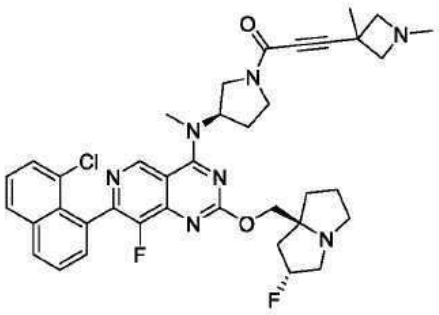
[4233] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트(400 mg, 96.69 %)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.564분, m/z = 785.3 $[M + H]^+$.



[4234]

[4235] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

[4236] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(150 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 2.937분, m/z = 685.3 $[M + H]^+$.

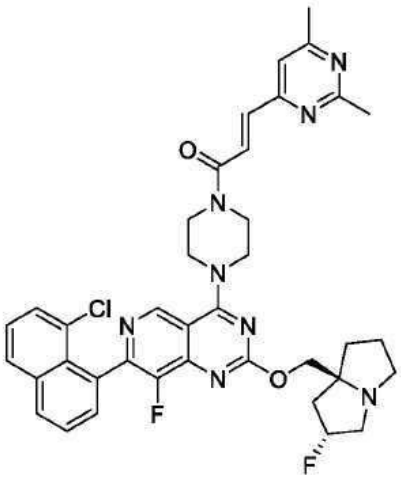


[4237]

[4238] **단계 4: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1,3-다이메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

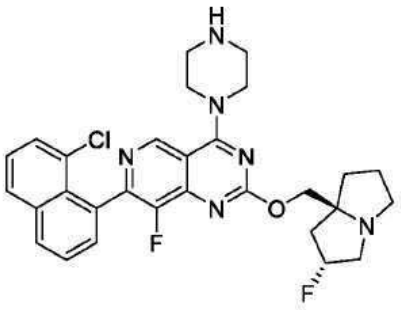
[4239] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(1,3-다이메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(20.25 mg, 21.66%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 - 9.12 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 3.26 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.23 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.10 (br d, J = 2.5 Hz, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.52 (d, J = 10.3 Hz, 3H).

[4240] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.987분, ESI+ 실측치 [M+H] = 699.3.



[4241]

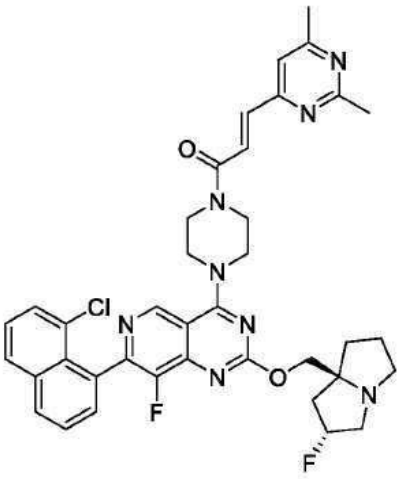
[4242] **실시예 243(방법 1): (*E*)-1-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[4243]

[4244] **단계 1: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[4245] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 1%-45%, 8분)로 정제하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘(300 mg, 37.69%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.295분, m/z = 550.2 $[M + H]^+$.



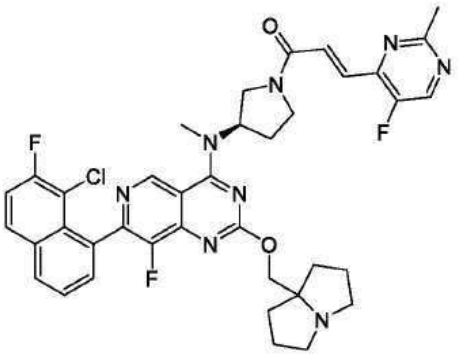
[4246]

[4247] **단계 2: (*E*)-1-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리**

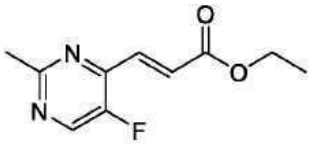
진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온

[4248] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(30.00 mg, 18.43%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.10 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 5H), 3.93 (br s, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H).

[4249] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.133분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.

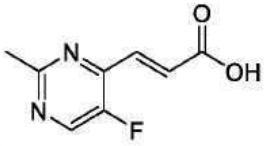
[4250] 

[4251] **실시예 244(방법 1): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4252] 

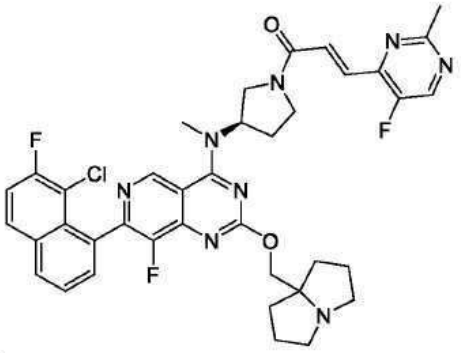
[4253] **단계 1: 에틸 (*E*)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트**

[4254] 다이옥세인(30 mL) 및 물(10 mL) 중 4-클로로-5-플루오로-2-메틸-피리미딘(1 g, 6.82 mmol), 에틸 (*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(2.31 g, 10.24 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐 다이사이클로헥실-[3-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(536.88 mg, 682.36 μmol) 및 인산 포타슘(4.35 g, 20.47 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 에틸 (*E*)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트(1.1 g, 31.45%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.753분, m/z = 210.1 $[M + H]^+$.

[4255] 

[4256] **단계 2: (*E*)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)아크릴산**

[4257] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)아크릴산(140 mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.557분, m/z = 182.1 $[M + H]^+$.

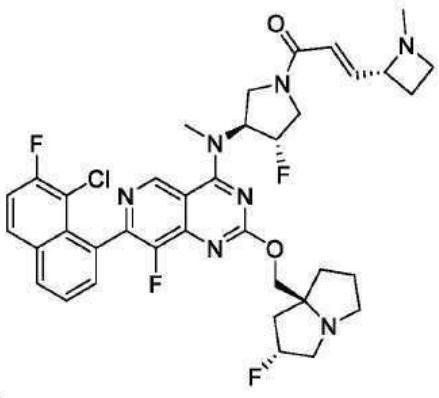


[4258]

[4259] **단계 3: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

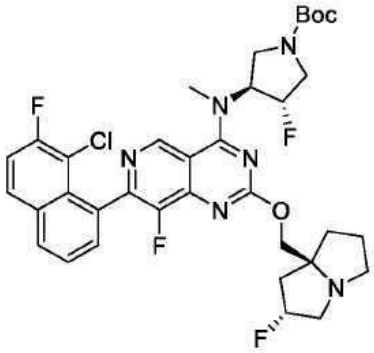
[4260] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(25.37 mg, 19.66%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 1.8, 3.8 Hz, 1H), 7.92 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.44 (m, 3H), 7.32 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.66 - 5.32 (m, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 5H), 1.33 - 1.07 (m, 3H), 0.86 - 0.67 (m, 3H).

[4261] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.262분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[4262]

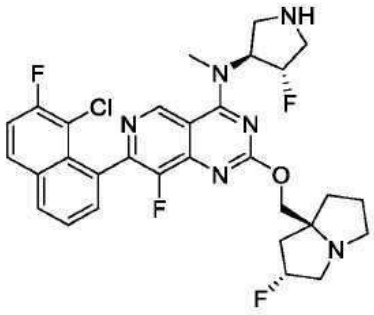
[4263] **실시예 245(방법 11): (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4264]

[4265] **단계 1: 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트**

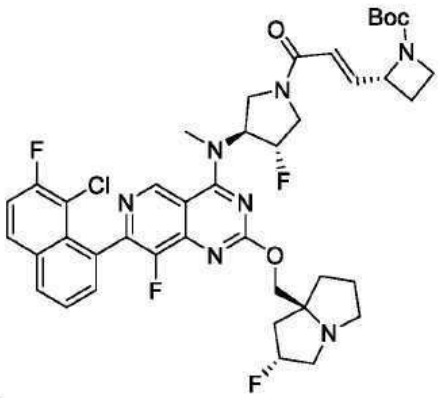
[4266] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-55%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(232 mg, 18.48%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.473분, m/z = 700.3 $[M + H]^+$.



[4267]

[4268] **단계 2: 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4269] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.482분, m/z = 600.2 $[M + H]^+$.

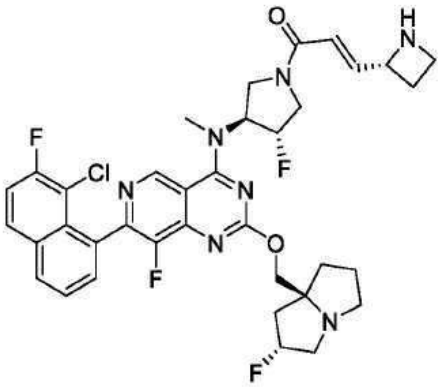


[4270]

[4271] **단계 3: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-**

(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

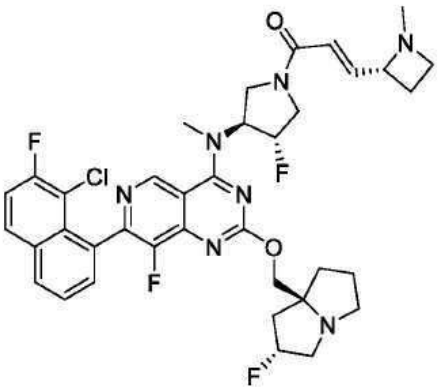
[4272] **방법 #11, 단계 11**과 유사한 방식으로 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.664분, m/z = 810.3 $[M + H]^+$.



[4273]

[4274] **단계 4: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4275] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(200 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.488분, m/z = 710.3 $[M + H]^+$.



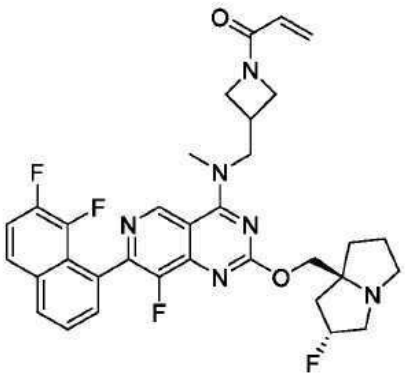
[4276]

[4277] **단계 5: (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

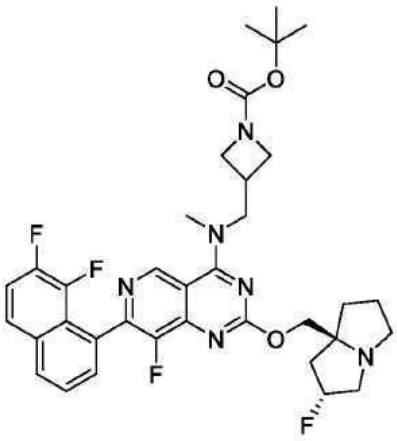
[4278] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((3*S*,4*S*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(4.7 mg, 2.63%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (br t,

J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 1H), 6.63 - 6.41 (m, 1H), 5.75 - 5.32 (m, 2H), 5.25 - 5.02 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 3H), 4.04 - 3.34 (m, 10H), 3.28 - 3.05 (m, 2H), 2.54 (br d, J = 19.8 Hz, 3H), 2.48 - 2.24 (m, 5H), 2.21 - 2.06 (m, 3H).

[4279] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.969분, ESI+ 실측치 [M+H] = 723.3

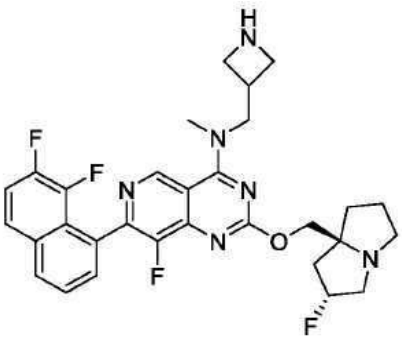
[4280] 

[4281] **실시예 246(방법 2): 1-(3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4282] 

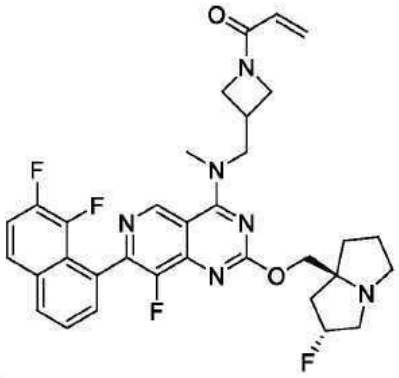
[4283] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[4284] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(300 mg, 58.14%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.691분, m/z = 666.3 $[M + H]^+$.

[4285] 

[4286] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4287] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.502분, m/z = 566.2 $[M+H]^+$.

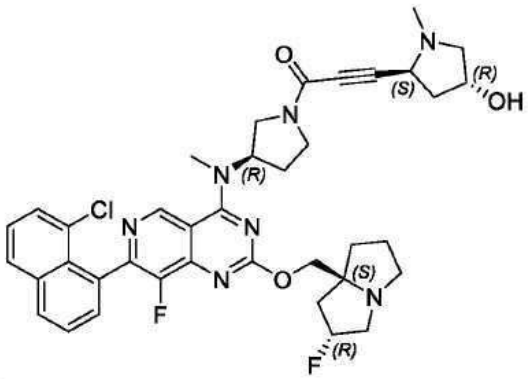


[4288]

[4289] **단계 3: 1-(3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

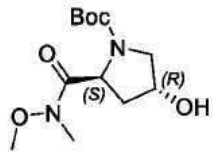
[4290] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-(3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(30.19 mg, 34.45%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.18 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (br dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.41 - 6.33 (m, 1H), 6.25 - 6.16 (m, 1H), 5.70 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.40 - 4.16 (m, 6H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 3H).

[4291] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.871분, ESI+ 실측치 [M+H] = 620.3.



[4292]

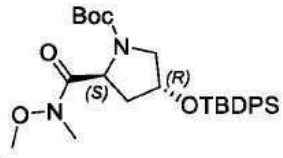
[4293] **실시예 247(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*S*,4*R*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**



[4294]

[4295] **단계 1: 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-하이드록시-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트**

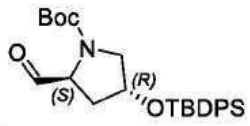
[4296] 다이클로로메테인(250 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-삼차-뷰톡시카보닐-4-하이드록시-피롤리딘-2-카복실산(10 g, 43.24 mmol)의 용액에 *N*-메톡시메탄아민(5.28 g, 86.49 mmol), 4-메틸모폴린(8.75 g, 86.49 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(16.58 g, 86.49 mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(11.69 g, 86.49 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(250 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-하이드록시-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(12 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.461분, m/z = 274.2 $[M + H]^+$.



[4297]

[4298] **단계 2: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트**

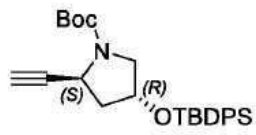
[4299] 다이클로로메테인(200 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-하이드록시-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(11 g, 40.10 mmol)의 용액에 삼차-뷰틸-클로로-다이페닐-실레인(33.07 g, 120.30 mmol, 30.90 mL) 및 이미다졸(8.19 g, 120.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(18 g, 76.2%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.037분, m/z = 512.3 $[M + H]^+$.



[4300]

[4301] **단계 3: 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트**

[4302] 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 9.75 mmol)의 용액에 수소화 다이아이소뷰틸알루미늄(1 M, 19.50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -75 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트(4 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.038분, m/z = 453.2 $[M + H]^+$.

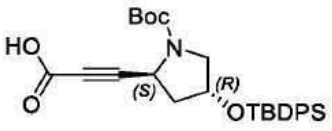


[4303]

[4304] **단계 4: 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-에타인일피롤리딘-1-카복실레이트**

[4305] 메탄올(100 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트(4 g,

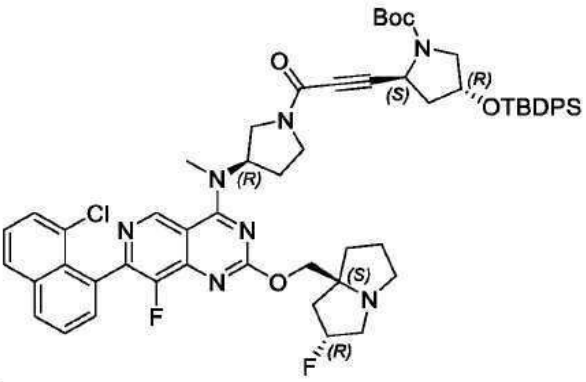
8.82 mmol)의 용액에 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(5.08 g, 26.45 mmol) 및 탄산 포타슘(3.66 g, 26.45 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-20% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-에타인일피롤리딘-1-카복실레이트(2.1 g, 43.7 %)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.072분, m/z = 449.2 $[M + H]^+$.



[4306]

[4307] **단계 5: 3-((2*S*,4*R*)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-일)프로피올산**

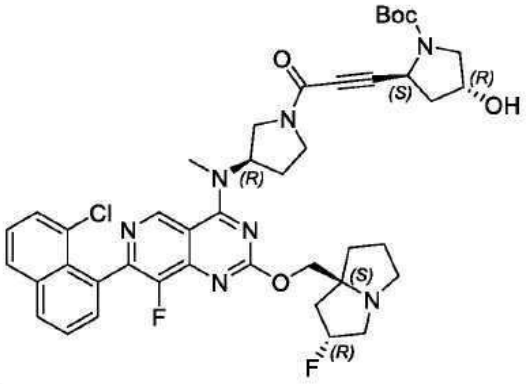
[4308] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*S*,4*R*)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-에타인일피롤리딘-1-카복실레이트(600 mg, 1.33 mmol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5M, 1.60 mL) 및 고체 이산화 탄소를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭한 후 황산 수소 포타슘으로 pH = 2로 조정하였다. 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 3-((2*S*,4*R*)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-일)프로피올산(350 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.967분, m/z = 493.2 $[M + H]^+$.



[4309]

[4310] **단계 6: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트**

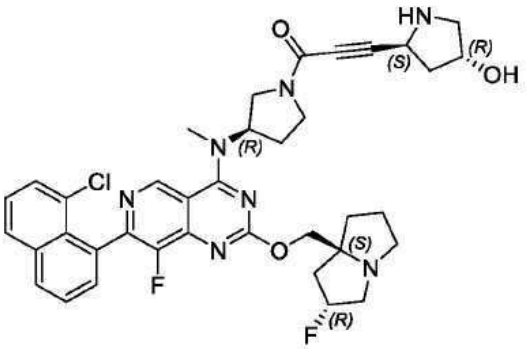
[4311] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 65%-95%, 8분)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(60 mg, 32.56%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.970분, m/z = 1039.4 $[M + H]^+$.



[4312]

[4313] **단계 7: (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트**

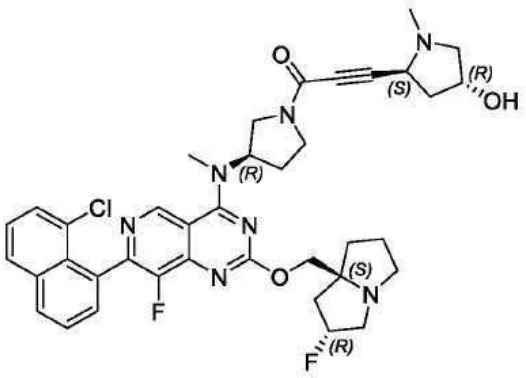
[4314] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(60 mg, 51.96 μmol, 트라이플루오로아세트산)의 용액에 *N*,*N*-다이에틸에탄아민 트라이하이드로플루오라이드(83.76 mg, 519.60 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (2*S*,4*R*)-삼차-뷰틸 2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(40 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.754분, m/z = 801.3 $[M + H]^+$.



[4315]

[4316] **단계 8: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*S*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[4317] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 1%-40%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*S*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(20 mg, 49.15%, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.601분, m/z = 701.3 $[M + H]^+$.

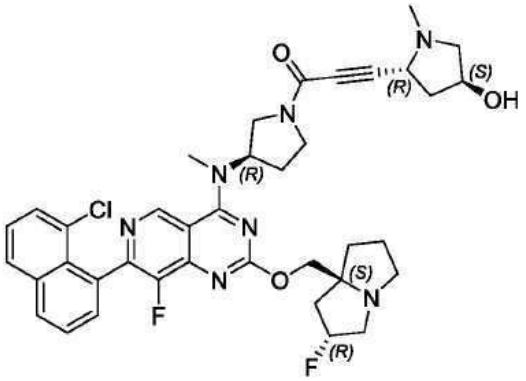


[4318]

[4319] **단계 9: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*S*,4*R*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

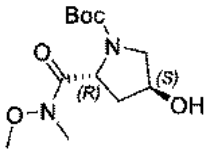
[4320] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*S*,4*R*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(7.85 mg, 88.74%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.12 - 9.02 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (dt, J = 3.2, 7.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 3H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 4H).

[4321] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.936분, ESI+ 실측치 [M+H] = 715.3.



[4322]

[4323] **실시예 248(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

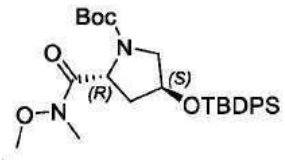


[4324]

[4325] **단계 1: (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-하이드록시-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트**

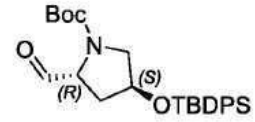
[4326] 다이클로로메테인(90 mL) 중 (2*R*,4*S*)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(9 g, 38.92

mmol) 및 *N*-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드(7.59 g, 77.84 mmol)의 용액에 4-메틸모폴린(15.75 g, 155.68 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(14.92 g, 77.84 mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(7.89 g, 58.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-하이드록시-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(8 g, 74.93%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.487분, m/z = 274.2 $[M + H]^+$.

[4327] 

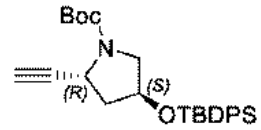
[4328] **단계 2: (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4329] 다이클로로메테인(80 mL) 중 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-하이드록시-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(8 g, 29.16 mmol)의 용액에 이미다졸(9.93 g, 145.82 mmol) 및 삼차-뷰틸-클로로-다이페닐-실레인(16.03 g, 58.33 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 20-50% 아세트산 에틸)로 정제하여 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(13 g, 86.94%)를 백색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.996분, m/z = 512.3 $[M + H]^+$.

[4330] 

[4331] **단계 3: (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트**

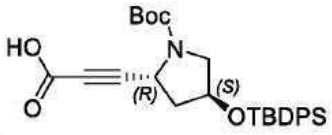
[4332] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 1.95 mmol)의 용액에 수소화 다이아이소뷰틸알루미늄(1 M, 5.85 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(20 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.046분, m/z = 453.2 $[M + H]^+$.

[4333] 

[4334] **단계 4: 삼차-뷰틸 (2*R*,4*S*)-4-[삼차-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시-2-에타인일-피롤리딘-1-카복실레이트**

[4335] 메탄올(10 mL) 중 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 2.20 mmol)의 용액에 탄산 포타슘(609.31 mg, 4.41 mmol) 및 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(635.22 mg, 3.31 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-20% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (2*R*,4*S*)-4-[삼차-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시-2-에타인일-피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 50.44%)를 백색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 4.62 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.41 - 3.17 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.92 (br

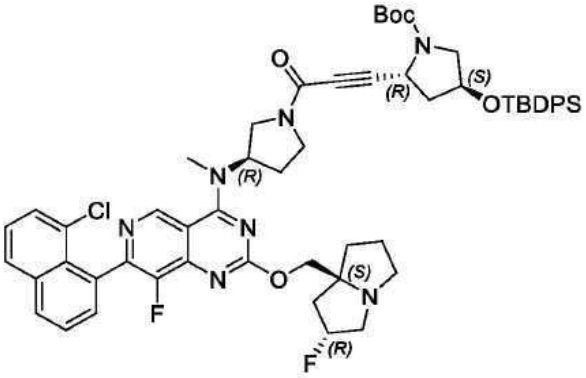
d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (s, 9H). LCMS Rt = 0.937분, m/z = 449.2 $[M + H]^+$.



[4336]

[4337] **단계 5: 3-((2*R*,4*S*)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-일)프로피올산**

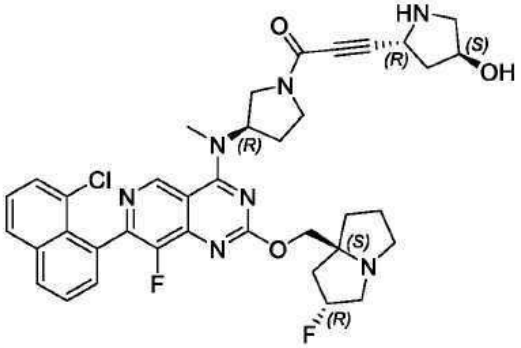
[4338] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중 삼차-뷰틸 (2*R*,4*S*)-4-[삼차-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시-2-에타인일-피롤리딘-1-카복실레이트(300 mg, 667.18 umol)의 용액에 고체 이산화 탄소 및 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 533.74 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(10 mL) 및 황산 수소 포타슘(10 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 3-((2*R*,4*S*)-1-(삼차-뷰톡시카보닐)-4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)피롤리딘-2-일)프로피올산(300 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.985분, m/z = 493.2 $[M + H]^+$.



[4339]

[4340] **단계 6: (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4341] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(35 mg, 17.15%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.969분, m/z = 1039.4 $[M + H]^+$.

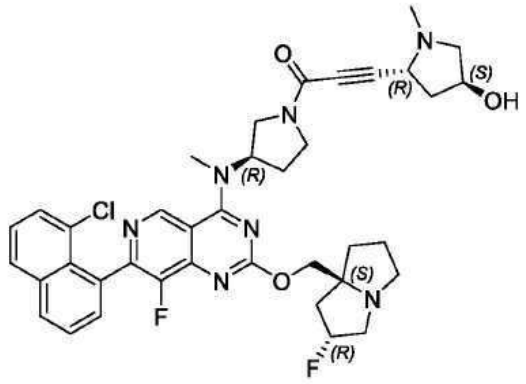


[4342]

[4343] **단계 7: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-**

2-일)프로프-2-아인-1-온

[4344] 트라이플루오로아세트산(1 mL) 중 (2*R*,4*S*)-삼차-뷰틸 4-((삼차-뷰틸다이페닐실릴)옥시)-2-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(30 mg, 25.98 umol, 트라이플루오로아세테이트 염)의 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온(30 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.544분, m/z = 701.3 $[M + H]^+$.

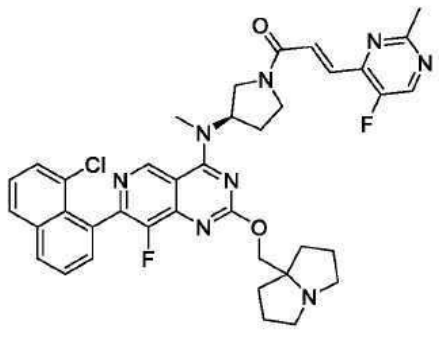


[4345]

[4346] **단계 8: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온**

[4347] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-2-일)프로프-2-아인-1-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (dd, J = 1.4, 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.22 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.36 (br d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.29 (br dd, J = 2.9, 7.1 Hz, 1H), 3.19 (br s, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 1.27 (s, 1H), 0.96 (s, 1H).

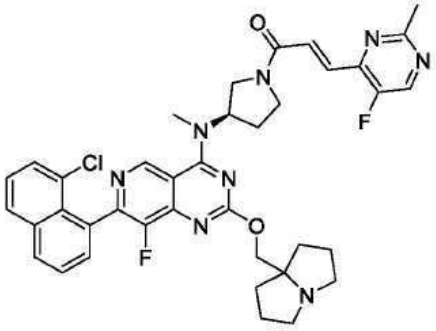
[4348] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.789분, ESI+ 실측치 [M+H] = 715.3.



[4349]

[4350] **실시예 249(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-**

7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온

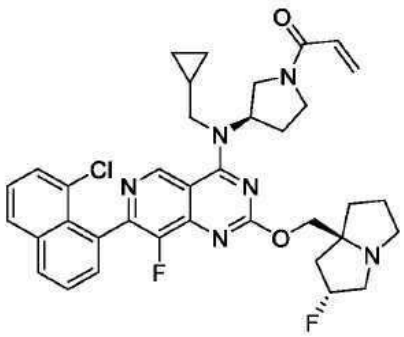


[4351]

[4352] **단계 1: (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

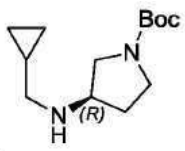
[4353] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*,*E*)-1-(3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(8.56 mg, 7.30%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.8, 3.8 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 5.65 - 5.46 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.77 (dt, J = 7.8, 12.9 Hz, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 3H), 3.26 - 3.01 (m, 2H), 2.74 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 1.90 (br s, 10H).

[4354] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.793분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.



[4355]

[4356] **실시예 250(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

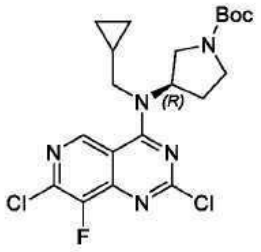


[4357]

[4358] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4359] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 5.37 mmol)의 용액에 사이클로프로페인카브알데하이드(376.32 mg, 5.37 mmol), 트라이아세톡시수소화붕소 소듐(1.71 g, 8.05 mmol) 및 아세트산(64.49 mg, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(10

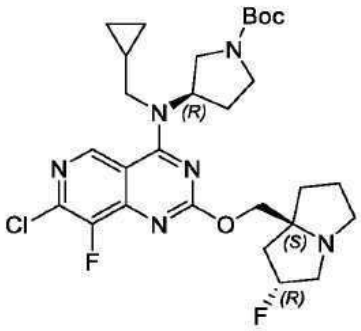
mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 5-7% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(600 mg, 46.50%)를 백색 고체로서 수득하였다.



[4360]

[4361] **단계 2: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((사이클로프로필메틸)(2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

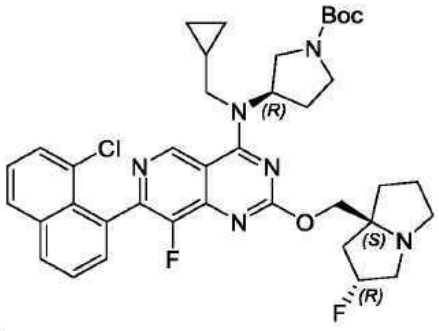
[4362] **방법 #2, 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 10-30% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((사이클로프로필메틸)(2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(0.5 g, 27.66%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.533분, m/z = 455.1 $[M + H]^+$.



[4363]

[4364] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

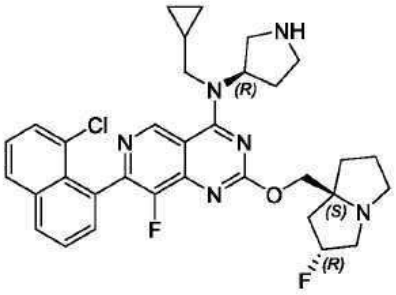
[4365] **방법 #2, 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50-80% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(450 mg, 70.92%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.789분, m/z = 578.3 $[M + H]^+$.



[4366]

[4367] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

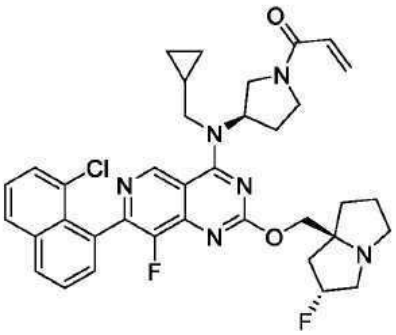
[4368] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 90-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(300 mg, 61.58%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.742분, m/z = 704.3 $[M + H]^+$.



[4369]

[4370] **단계 5: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(사이클로프로필메틸)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4371] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-(사이클로프로필메틸)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.591분, m/z = 604.2 $[M + H]^+$.

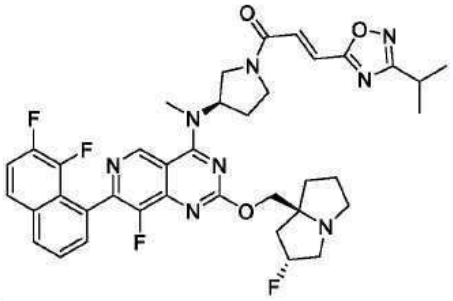


[4372]

[4373] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

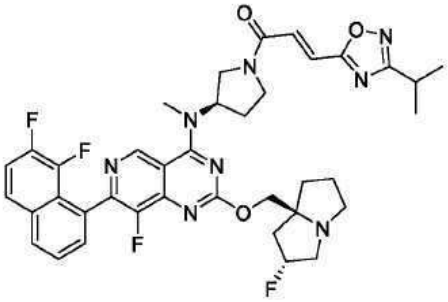
[4374] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-80%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(사이클로프로필메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(16.98 mg, 18.13%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼 -d) δ 9.29 - 9.14 (m, 1H), 8.01 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 6.54 - 6.36 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.55 (br s, 4H), 3.36 - 3.10 (m, 3H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.36 - 0.21 (m, 2H).

[4375] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.010분, ESI+ 실측치 [M+H] = 658.3



[4376]

[4377] **실시예 251(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

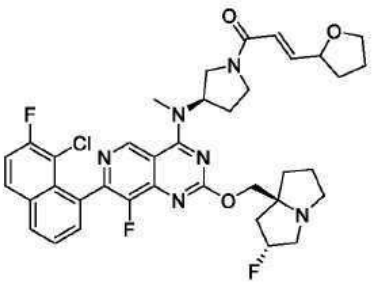


[4378]

[4379] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

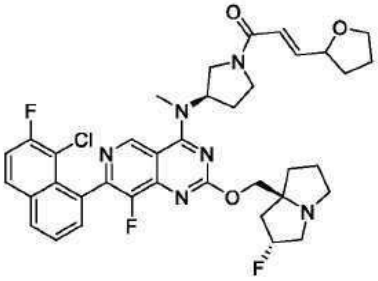
[4380] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온(77.96 mg, 38.47%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.89 (ddd, J = 1.6, 5.1, 9.2 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 5.47 - 5.13 (m, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (br dd, J = 4.6, 7.6 Hz, 2H), 1.32 (dd, J = 7.1, 7.7 Hz, 6H).

[4381] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.092분, ESI+ 실측치 [M+H] = 730.3.



[4382]

[4383] **실시예 252(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(테트라하이드로퓨란-2-일)프로프-2-엔-1-온**

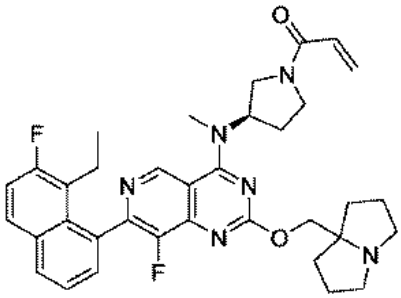


[4384]

[4385] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(테트라하이드로퓨란-2-일)프로프-2-엔-1-온**

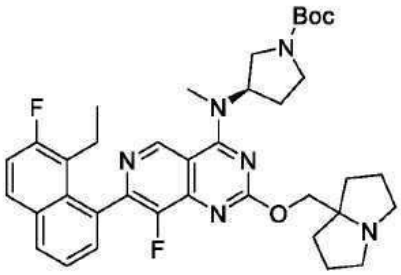
[4386] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-50%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(테트라하이드로퓨란-2-일)프로프-2-엔-1-온(1 mg, 1.00%, 포메이트 염)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 2H), 4.50 (br t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.12 - 2.07 (m, 4H), 1.92 - 1.84 (m, 6H), 1.80 (td, J = 2.5, 5.0 Hz, 2H).

[4387] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.228분, ESI+ 실측치 [M+H] = 706.3.



[4388]

[4389] **실시예 253(방법 2): (*R*)-1-(3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4390]

[4391] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4392] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미

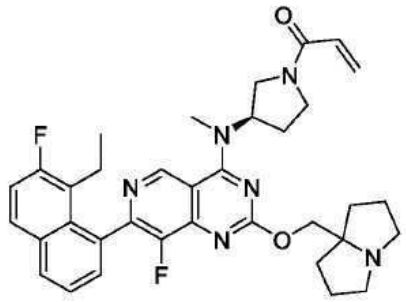
딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(350 mg, 55.36%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.742분, m/z = 658.3 $[M + H]^+$.



[4393]

[4394] **단계 2: (*R*)-7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4395] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 백색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.541분, m/z = 558.3 $[M + H]^+$.

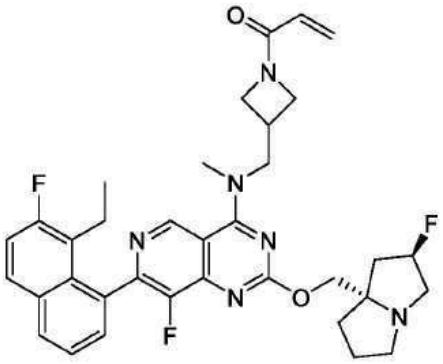


[4396]

[4397] **단계 3: (*R*)-1-(3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

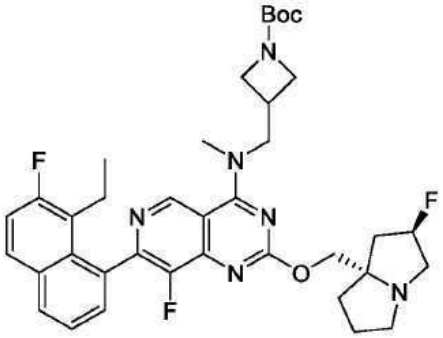
[4398] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150*40mm*10um; 이동상: [물(NH4HCO3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*)-1-(3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(60.44 mg, 89.84%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴 -d3) δ 9.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 6.24 (td, J = 2.5, 16.9 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.2, 6.2, 10.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.59 (td, J = 6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.10 (br d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 0.81 (br t, J = 7.4 Hz, 3H).

[4399] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.873분, ESI+ 실측치 [M+H] = 612.3.



[4400]

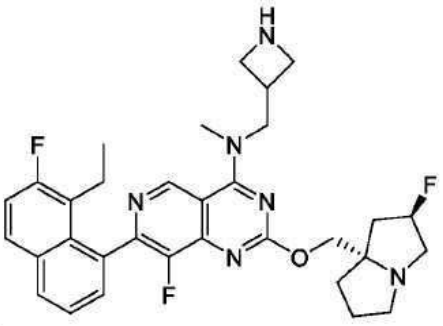
[4401] **실시예 254(방법 2): 1-(3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4402]

[4403] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

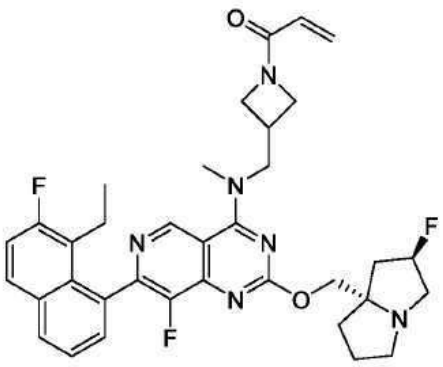
[4404] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(300 mg, 40.90%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.495분, m/z = 676.3 $[M + H]^+$.



[4405]

[4406] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4407] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(150 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.564분, m/z = 576.3 $[M + H]^+$.

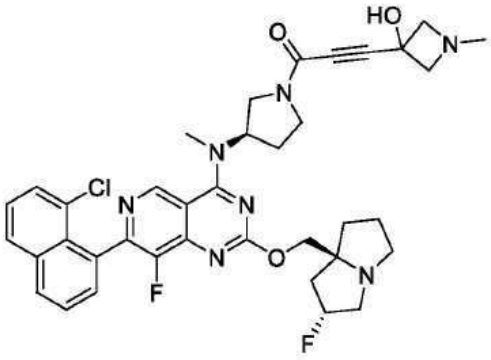


[4408]

[4409] **단계 3: 1-(3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

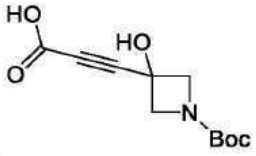
[4410] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-(3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(34.89 mg, 27.26%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.64 (dd, J = 2.3, 10.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 6H), 3.86 (dt, J = 5.6, 9.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[4411] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.058분, ESI+ 실측치 [M+H] = 630.3.



[4412]

[4413] **실시예 255(방법 7): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-하이드록시-1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

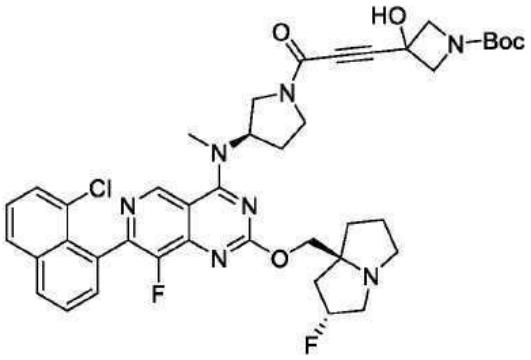


[4414]

[4415] **단계 1: 3-(1-삼차-뷰톡시카보닐-3-하이드록시-아제티딘-3-일)프로프-2-아인산**

[4416] **방법 #7, 단계 1**과 유사한 방식으로 카보닐화 반응을 준비하였다. 수성층을 진공 농축하여 3-(1-삼차-뷰톡시카보닐-3-하이드록시-아제티딘-3-일)프로프-2-아인산(373 mg, 미정제)을 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단

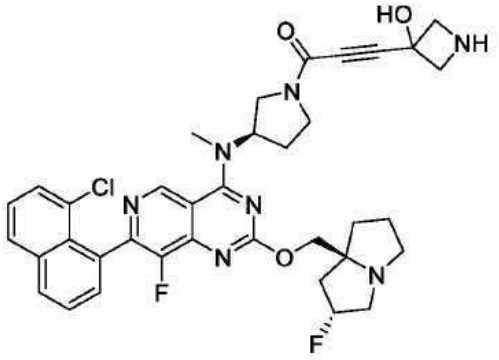
계에서 사용하였다.



[4417]

[4418] **단계 2: 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트**

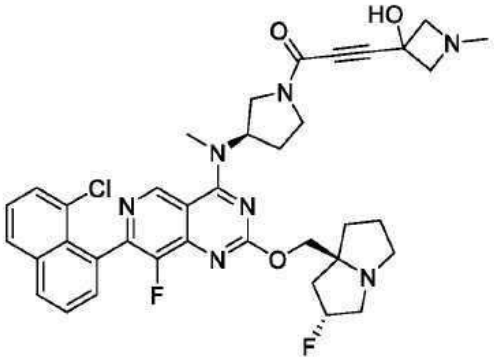
[4419] **방법 #7, 단계 2**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 80-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(3-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-아인-1-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(56 mg, 50%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.734분, m/z = 787.3 $[M + H]^+$.



[4420]

[4421] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-하이드록시아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

[4422] **방법 #7, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-하이드록시아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(65 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.530분, m/z = 687.3 $[M + H]^+$.

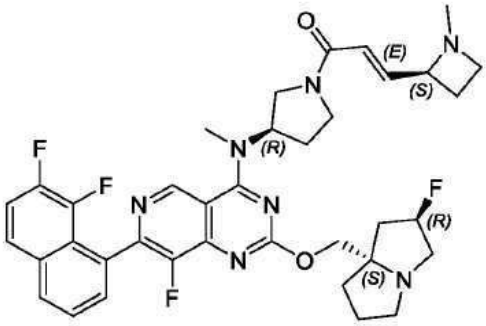


[4423]

[4424] **단계 4: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-하이드록시-1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온**

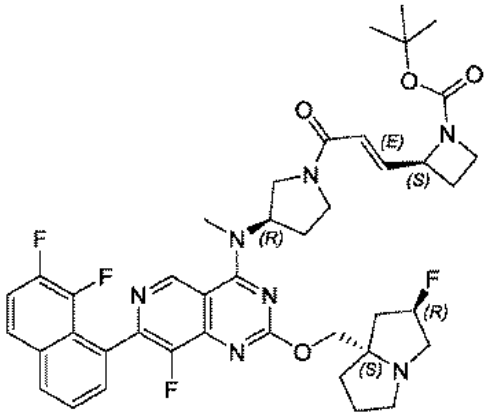
[4425] **방법 #7, 단계 4**와 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-하이드록시-1-메틸아제티딘-3-일)프로프-2-아인-1-온(14.69 mg, 27.72%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 5.51 - 5.33 (m, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.38 - 3.19 (m, 3H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.75 (m, 6H).

[4426] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.635분, ESI+ 실측치 [M+H] = 701.3.



[4427]

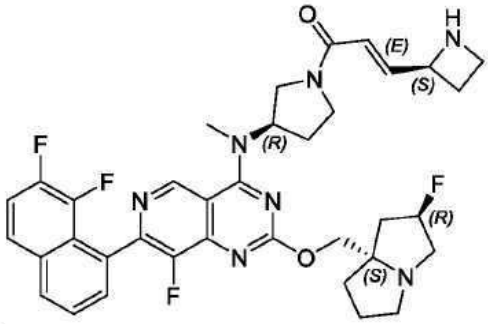
[4428] **실시예 256(방법 11): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4429]

[4430] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

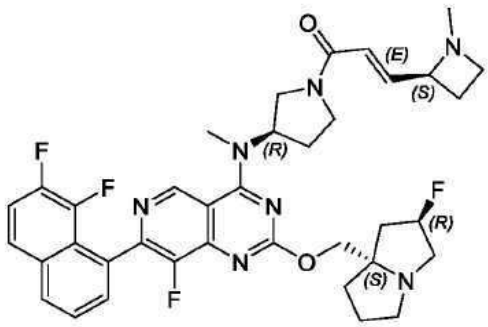
[4431] **방법 #11, 단계 11**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*S*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(400 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.682분, m/z = 775.4 $[M + H]^+$.



[4432]

[4433] **단계 2: (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4434] **방법 #11, 단계 12**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*S*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(400 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.541분, m/z = 675.3 $[M + H]^+$.

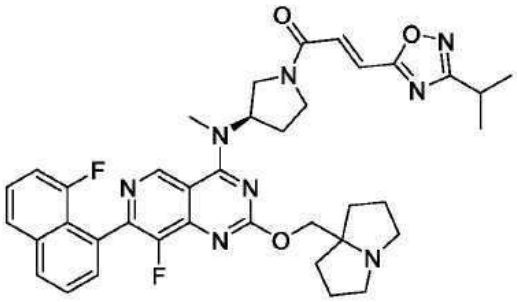


[4435]

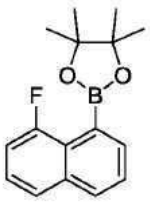
[4436] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

[4437] **방법 #11, 단계 13**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 10분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*S*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(37.05 mg, 10.53%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.71 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 6.87 - 6.72 (m, 1H), 6.49 - 6.35 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 4H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 4H), 1.80 (td, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 2H).

[4438] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.935분, ESI+ 실측치 [M+H] = 689.3.

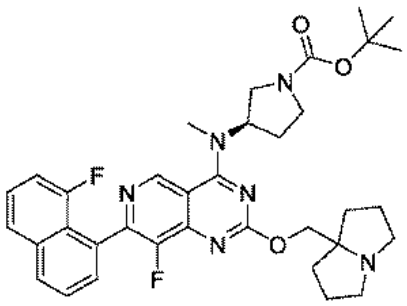
[4439] 

[4440] **실시예 257(방법 2): (*R*,*E*)-1-(3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[4441] 

[4442] **단계 1: 2-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

[4443] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 1-브로모-8-플루오로-나프탈렌(1 g, 4.44 mmol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 2.67 mL)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(2.48 g, 13.33 mmol)의 혼합물을 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 2-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.2 g, 99.25%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 5.4, 7.9 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 0.8, 7.7, 11.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).



[4444]

[4445] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

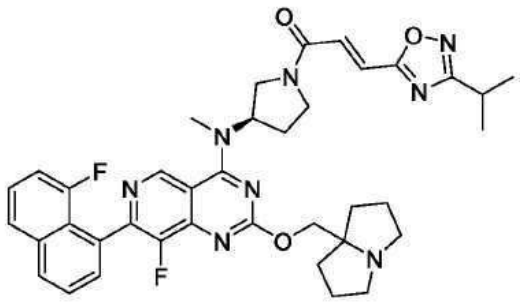
[4446] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(560 mg, 78.36%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.400분, m/z = 630.3 $[M + H]^+$.



[4447]

[4448] **단계 3: (*R*)-8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4449] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(160 mg, 미정제, 염산염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.497분, m/z = 530.3 $[M + H]^+$.



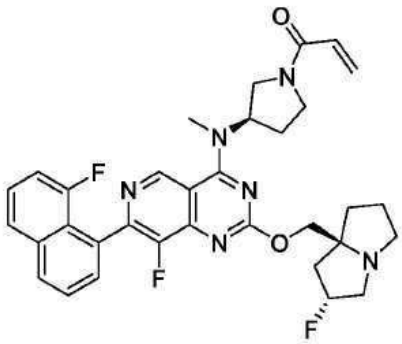
[4450]

[4451] **단계 4: (*R*,*E*)-1-(3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온**

[4452] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여
(*R*,*E*)-1-(3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(3-아이소프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로프-

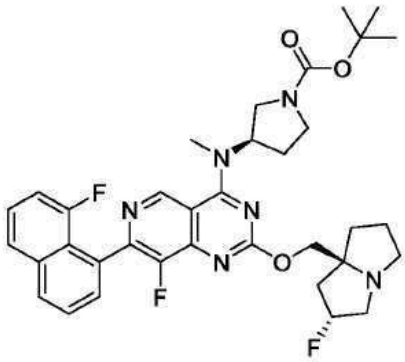
2-엔-1-온(92.8 mg, 48.89%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.7, 13.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.32 (m, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (spt, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.34 (dd, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 6H).

[4453] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.980분, ESI+ 실측치 [M+H] = 694.3.



[4454]

[4455] **실시예 258(방법 2): 1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4456]

[4457] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

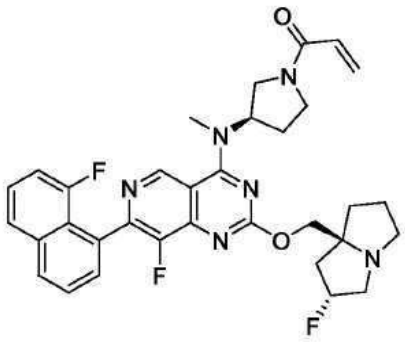
[4458] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(150 mg, 53.00%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.431분, m/z = 648.3 $[M + H]^+$.



[4459]

[4460] **단계 2: 8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4461] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(60 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.634분, m/z = 548.3 $[M + H]^+$.

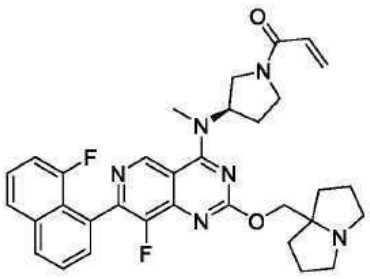


[4462]

[4463] **단계 3: 1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

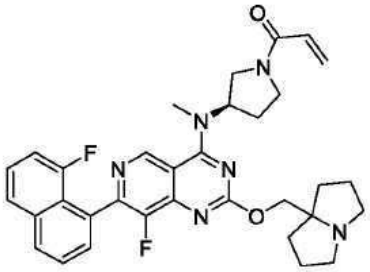
[4464] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(25.2 mg, 46.18%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.12 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 5.1, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 6.68 - 6.52 (m, 1H), 6.31 - 6.21 (m, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.20 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H).

[4465] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.891분, ESI+ 실측치 [M+H] = 602.3.



[4466]

[4467] **실시예 259(방법 2): (*R*)-1-(3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

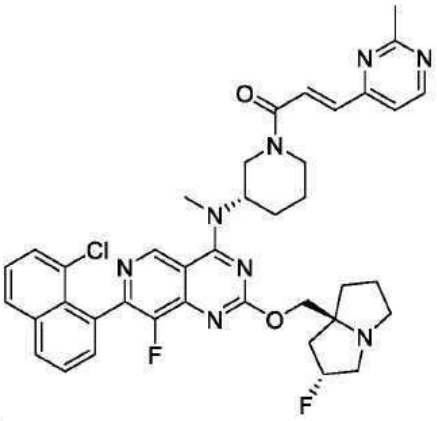


[4468]

[4469] **단계 1: (*R*)-1-(3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

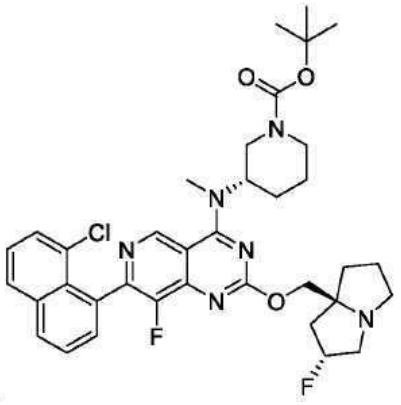
[4470] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*)-1-(3-((8-플루오로-7-(8-플루오로나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(4.3 mg, 7.86%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.14 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.57 (dt, *J* = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 13.3 Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 5.70 (ddd, *J* = 2.2, 6.4, 10.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.28 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.14 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.64 (td, *J* = 6.7, 9.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H).

[4471] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.627분, ESI+ 실측치 [M+H] = 584.3.



[4472]

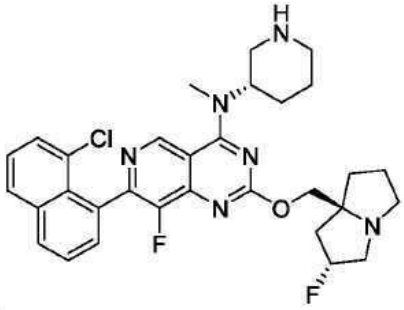
[4473] **실시예 260(방법 1): (*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[4474]

[4475] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**

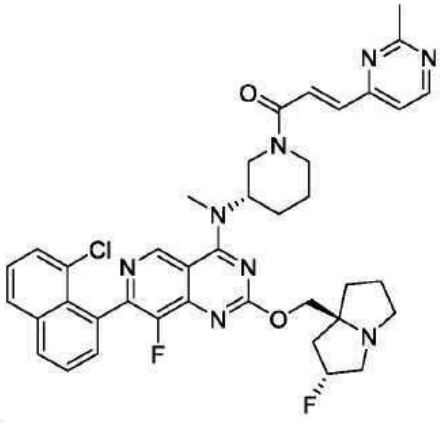
[4476] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(90 mg, 26.05%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.729분, m/z = 678.3 $[M + H]^+$.



[4477]

[4478] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*S*)-피페리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4479] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (91 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.588분, m/z = 578.2 $[M + H]^+$.



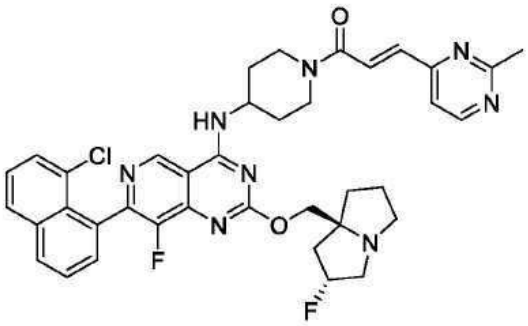
[4480]

[4481] **단계 3: (*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-**

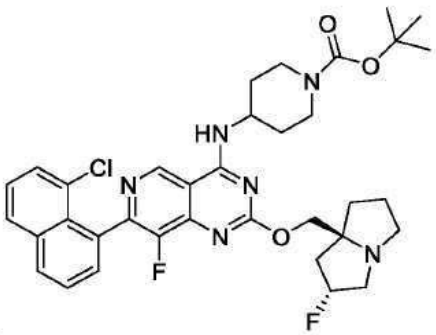
일)프로프-2-엔-1-온

[4482] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 32%-62%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(11.51 mg, 11.84%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 - 9.10 (m, 1H), 8.63 - 8.51 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.32 - 5.01 (m, 1H), 4.99 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 5H), 1.80 (br s, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H).

[4483] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.976분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.

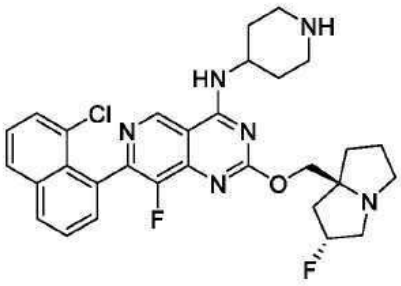
[4484] 

[4485] **실시예 261(방법 1): (*E*)-1-(4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4486] 

[4487] **단계 1: 삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**

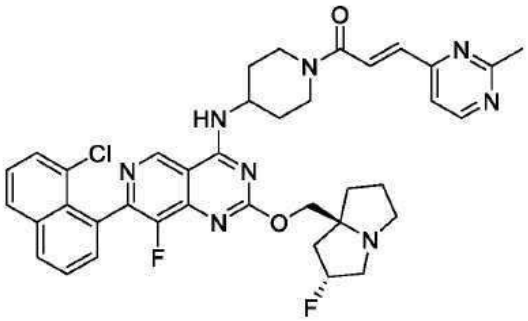
[4488] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-65%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 29.56%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.764분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$.



[4489]

[4490] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-(피페리딘-4-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4491] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-(피페리딘-4-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.626분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.

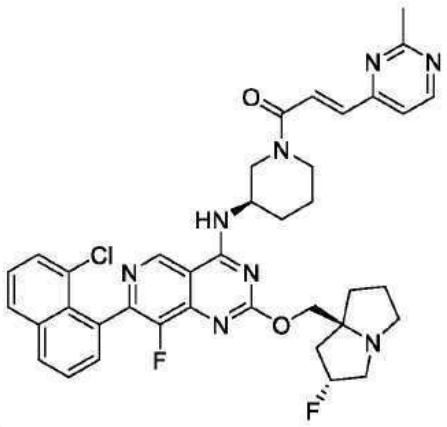


[4492]

[4493] **단계 3: (*E*)-1-(4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

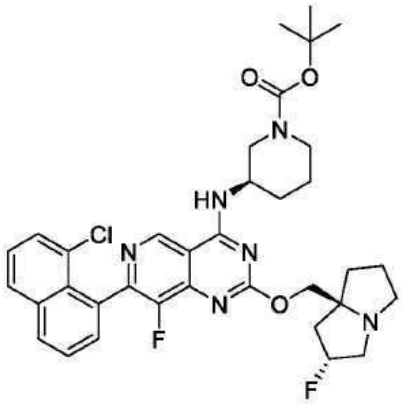
[4494] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(16.86 mg, 16.10%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.10 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 2H), 4.30 - 4.11 (m, 3H), 3.38 (br t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.24 - 2.05 (m, 6H), 1.87 (br s, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 2H).

[4495] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.932분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.



[4496]

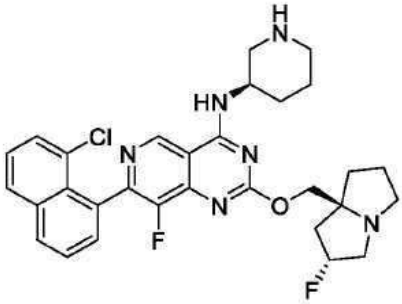
[4497] **실시예 262(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[4498]

[4499] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**

[4500] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 30%-70%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(80 mg, 17.16%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.773분, m/z = 664.3 $[M + H]^+$.

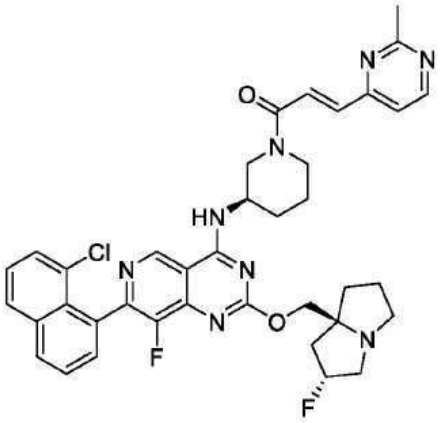


[4501]

[4502] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피페리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4503] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피

페리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.514분, m/z = 564.2 $[M + H]^+$.



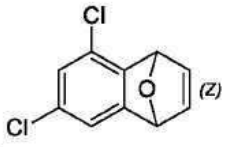
[4504]

[4505] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4506] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(26.08 mg, 31.13%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.15 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.52 (m, 1H), 8.20 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.05 (m, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 1H), 4.70 - 4.23 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.27 (m, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 4H), 1.93 - 1.62 (m, 6H).

[4507] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.902분, ESI+ 실측치 [M+H] = 710.3.

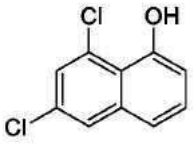
[4508] **실시예 263(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4509]

[4510] **단계 1: 5,7-다이클로로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌**

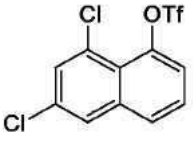
[4511] 톨루엔(100 mL) 중 1-브로모-3,5-다이클로로-2-플루오로-벤젠(10 g, 41.00 mmol) 및 퓨란(5.58 g, 82.00 mmol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 19.68 mL)을 -15 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(100 mL)으로 퀜칭하고 석유 에터(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 5,7-다이클로로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌(10 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[4512]

[4513] **단계 2: 6,8-다이클로로나프탈렌-1-올**

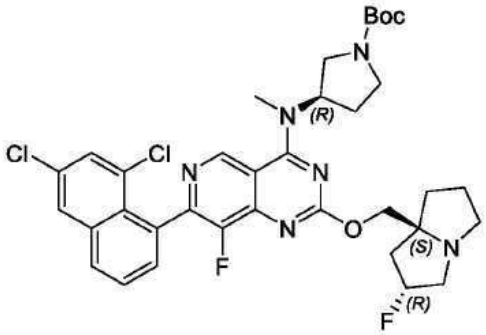
[4514] 에탄올(10 mL) 중 5,7-다이클로로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌(10 g, 46.94 mmol)의 용액에 염산(12 M, 46.94 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 6시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 물에서 현탁하고 포화 탄산수소 소듐(500 mL)을 첨가하여 pH를 7까지 조정하였다. 혼합물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-2% 아세트산 에틸)로 정제하여 6,8-다이클로로나프탈렌-1-올(2.8 g, 28.00%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 10.34 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H).



[4515]

[4516] **단계 3: 6,8-다이클로로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

[4517] 다이클로로메테인(10 mL) 중 6,8-다이클로로나프탈렌-1-올(500 mg, 2.35 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(1.21 g, 9.39 mmol) 및 4Å MS(50 mg)를 -40 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 -40 ℃에서 교반하였다. 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(993.17 mg, 3.52 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 30분 동안 -40 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 6,8-다이클로로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트(350 mg, 43.21%)를 황색 오일로서 수득하였다.

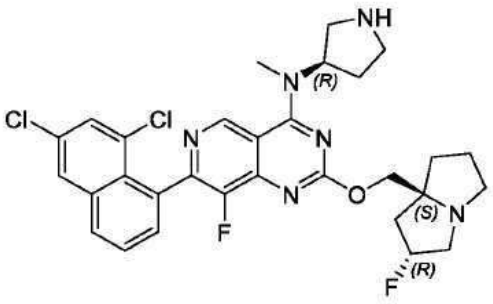


[4518]

[4519] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4520] 다이옥세인(2 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(트라이뷰틸스태닐)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(140 mg, 176.41 umol)의 용액에 6,8-다이클로로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트(73.06 mg, 211.69 umol) 및 팔라듐 트라이-삼차-뷰틸포스페인(18.03 mg, 35.28 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 2 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(15 mg, 10.45%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 고체로서 수득

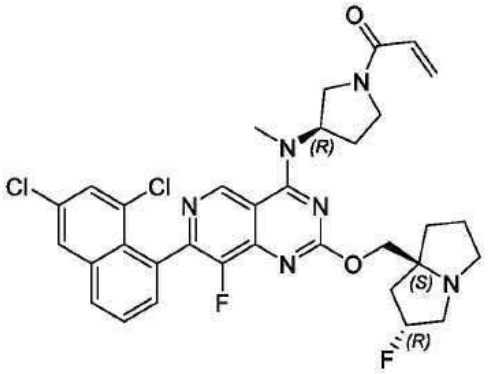
하였다. LCMS Rt = 0.716분, m/z = 698.2 $[M + H]^+$.



[4521]

[4522] **단계 5: 7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4523] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공 농축하여 7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(10 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.510분, m/z = 598.2 $[M + H]^+$.

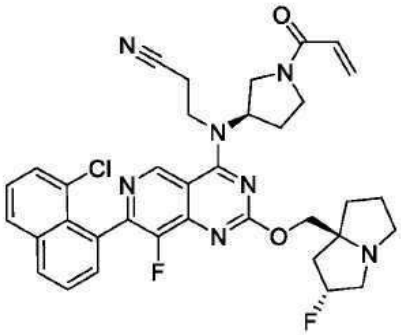


[4524]

[4525] **단계 6: 1-((*R*)-3-((7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

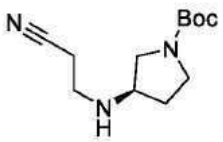
[4526] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-75%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(6,8-다이클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(2.82 mg, 13.72%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.40 (m, 2H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (br dd, J = 9.4, 11.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.54 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.83 (m, 3H).

[4527] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.996분, ESI+ 실측치 [M+H] = 652.2.



[4528]

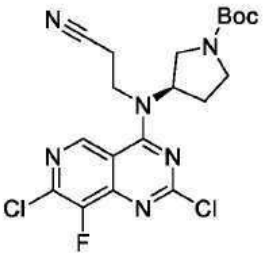
[4529] **실시예 264(방법 2): 3-(((*R*)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)프로페인나이트릴**



[4530]

[4531] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2-사이아노에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

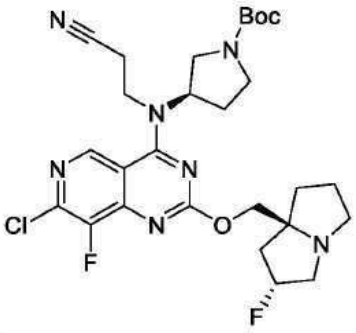
[4532] 메탄올(10 mL) 중 프로프-2-엔나이트릴(427.35 mg, 8.05 mmol)의 용액에 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트(1 g, 5.37 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((2-사이아노에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.1 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[4533]

[4534] **단계 2: 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-(2-아이소사이아노에틸)아미노]피롤리딘-1-카복실레이트**

[4535] **방법 #2, 단계 3**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조잔류물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(30 mL)로 희석하였고, 생성된 침전물을 여과하여 삼차-뷰틸 (3*R*)-3-[(2,7-다이클로로-8-플루오로-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-(2-아이소사이아노에틸)아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 83.17%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.774분, m/z = 454.1 $[M + H]^+$.

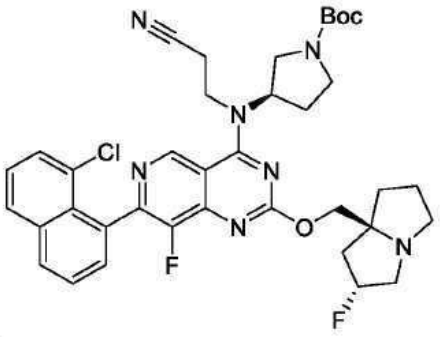


[4536]

[4537] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡**

시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2-사이아노에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

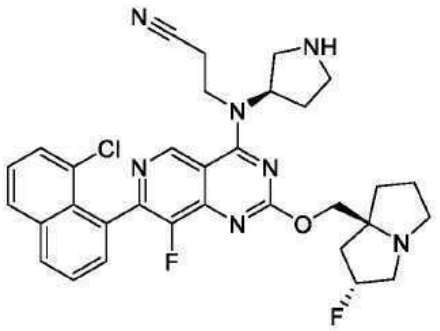
[4538] **방법 #2, 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 3-10% 메탄올)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2-사이아노에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 81.48%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.570분, m/z = 577.2 $[M + H]^+$.



[4539]

[4540] **단계 4: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2-사이아노에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

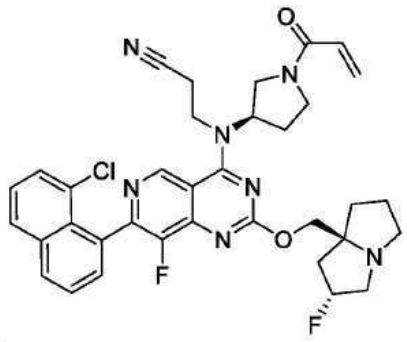
[4541] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(2-사이아노에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(70 mg, 8.21%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 2.142분, m/z = 703.3 $[M + H]^+$.



[4542]

[4543] **단계 5: 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)프로페인나이트릴**

[4544] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공 농축하여 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)프로페인나이트릴(70 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.467분, m/z = 603.2 $[M + H]^+$.

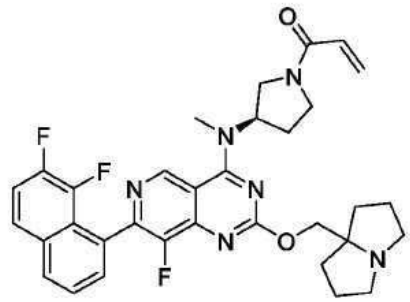


[4545]

[4546] **단계 6: 3-(((*R*)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)프로페인나이트릴**

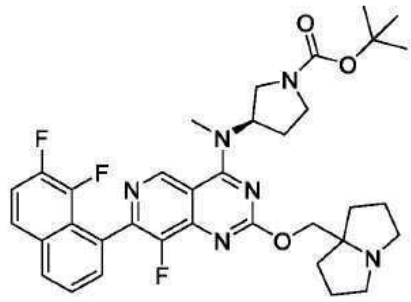
[4547] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 3-(((*R*)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)프로페인나이트릴(25.23 mg,39.16%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.44 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.26 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 3.71- 3.44 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.37 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 3H).

[4548] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.954분, ESI+ 실측치 [M+H] = 657.3.



[4549]

[4550] **실시예 265(방법 2): (*R*)-1-(3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4551]

[4552] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4553] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex

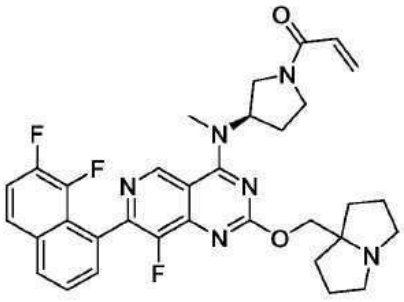
Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(150 mg, 60.24%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 흑색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.574분, m/z = 648.3 $[M + H]^+$.



[4554]

[4555] **단계 2: (*R*)-7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4556] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 염산염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.481분, m/z = 548.3 $[M + H]^+$.

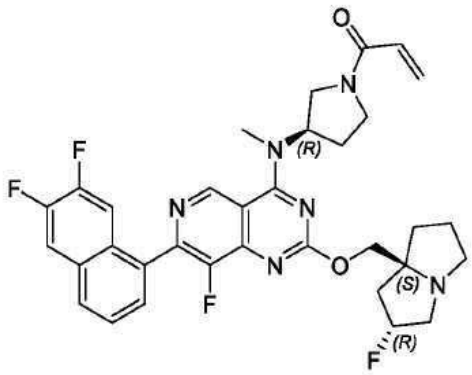


[4557]

[4558] **단계 3: (*R*)-1-(3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

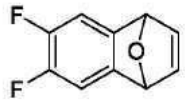
[4559] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*R*)-1-(3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(16.07 mg, 15.19%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.16 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 2H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.56 - 5.39 (m, 1H), 4.26 (br s, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.59 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.53 - 2.24 (m, 2H), 2.09 (br dd, J = 5.9, 11.6 Hz, 2H), 1.89 (br d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.73 - 1.68 (m, 2H).

[4560] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.472분, ESI+ 실측치 [M+H] = 602.3.



[4561]

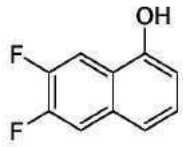
[4562] **실시예 266(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4563]

[4564] **단계 1: 6,7-다이플루오로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌**

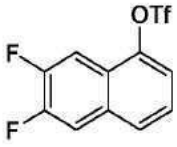
[4565] 톨루엔(50 mL) 중 1-브로모-2,4,5-트라이플루오로-벤젠(5 g, 23.70 mmol)의 용액에 퓨란(3.23 g, 47.40 mmol)을 -40 ℃에서 첨가하였다. *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 12.32 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(50 mL)으로 퀜칭하고 석유 에터(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 6,7-다이플루오로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌(5 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[4566]

[4567] **단계 2: 6,7-다이플루오로나프탈렌-1-올**

[4568] 에탄올(50 mL) 중 6,7-다이플루오로-1,4-다이하이드로-1,4-에폭시나프탈렌(5 g, 27.75 mmol)의 용액에 염산(12 M, 27.75 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 6시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 물에서 현탁하고 포화 탄산수소 소듐(500 mL)을 이용하여 pH를 7까지 조정하였다. 혼합물을 삼차-뷰틸 메틸 에터(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-2% 아세트산 에틸)로 정제하여 6,7-다이플루오로나프탈렌-1-올(2.2 g, 44.00%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 3.1, 5.4 Hz, 1H).

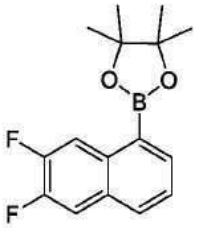


[4569]

[4570] **단계 3: 6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트**

[4571] 다이클로로메테인(20 mL) 중 6,7-다이플루오로나프탈렌-1-올(800 mg, 4.44 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민(2.30 g, 17.76 mmol) 및 4Å MS(50 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 -40 ℃에서 교반하였고, 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(1.88 g, 6.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -40 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황

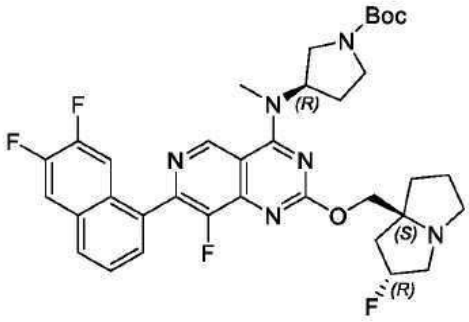
산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-5% 아세트산 에틸)로 정제하여 6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트(800 mg, 57.70%)를 황색 고체로서 수득하였다.



[4572]

[4573] **단계 4: 2-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

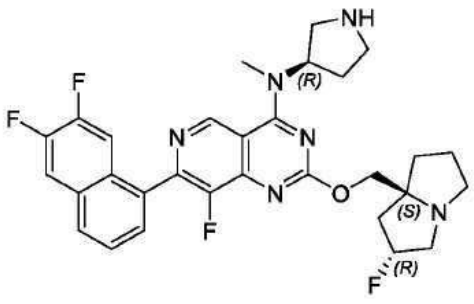
[4574] 다이옥세인(10 mL) 중 6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일 트라이플루오로메테인설포네이트(800 mg, 2.56 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(976.02 mg, 3.84 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐 다이사이클로헥실-[3-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(187.49 mg, 256.24 umol) 및 아세트산 포타슘(754.41 mg, 7.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 남은 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-2% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(600 mg, 80.71%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 8.52 (dd, J = 8.5, 13.3 Hz, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 1.37 (s, 12H).



[4575]

[4576] **단계 5: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

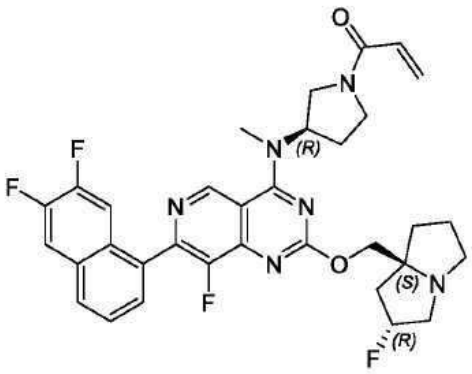
[4577] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 50-60% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(150 mg, 80.85%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.672분, m/z = 666.3 $[M + H]^+$.



[4578]

[4579] **단계 6: 7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4580] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공 농축하여 7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.566분, m/z = 566.2 $[M + H]^+$.

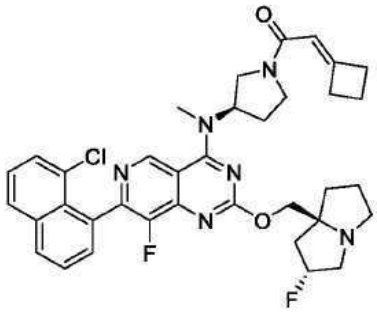


[4581]

[4582] **단계 7: 1-((*R*)-3-((7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

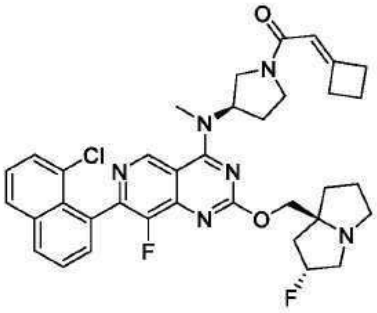
[4583] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(6,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(15.78 mg, 15.52%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.24 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.52 - 2.13 (m, 5H), 2.00 - 1.85 (m, 3H).

[4584] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.797분, ESI+ 실측치 [M+H] = 620.3.



[4585]

[4586] **실시예 267(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-사이클로뷰틸리덴에탄-1-온**

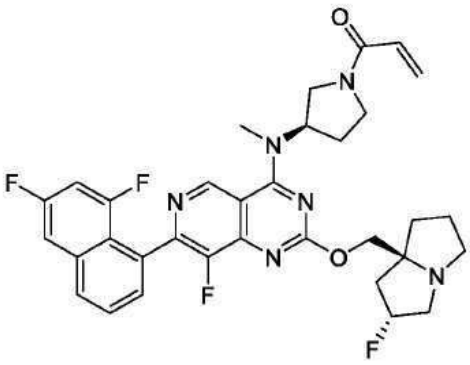


[4587]

[4588] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-사이클로뷰틸리덴에탄-1-온**

[4589] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-사이클로뷰틸리덴에탄-1-온(24.3 mg, 24.76%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 5.95 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.22 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 4.09 - 3.89 (m, 1H), 3.80 (br dd, J = 4.6, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 3H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.31 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 6H).

[4590] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.156분, ESI+ 실측치 [M+H] = 658.3.



[4591]

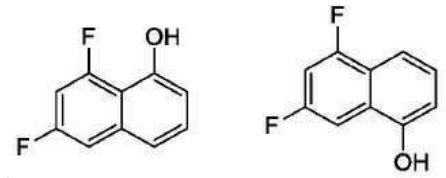
[4592] **실시예 268(방법 2): 1-((*R*)-3-((7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4593]

[4594] **단계 1: 3,5-다이플루오로-11-옥사트라이사이클로[6.2.1.02,7]운데카-2,4,6,9-테트라엔**

[4595] 톨루엔(100 mL) 중 1-브로모-2,3,5-트라이플루오로-벤젠(5 g, 23.70 mmol) 및 퓨란(3.23 g, 47.40 mmol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, 11.38 mL)을 -40 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(100 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 3,5-다이플루오로-11-옥사트라이사이클로[6.2.1.02,7]운데카-2,4,6,9-테트라엔(8.5 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4596] 

[4597] **단계 2: 6,8-다이플루오로나프탈렌-1-올 및 5,7-다이플루오로나프탈렌-1-올**

[4598] 에탄올(40 mL) 중 3,5-다이플루오로-11-옥사트라이사이클로[6.2.1.02,7]운데카-2,4,6,9-테트라엔(4.2 g, 23.31 mmol)의 용액에 염산(12 M, 23.31 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 6,8-다이플루오로나프탈렌-1-올(1.8 g, 21.43%)황색 고체로서 수득하고 5,7-다이플루오로나프탈렌-1-올(2.4 g, 28.57%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4599] 

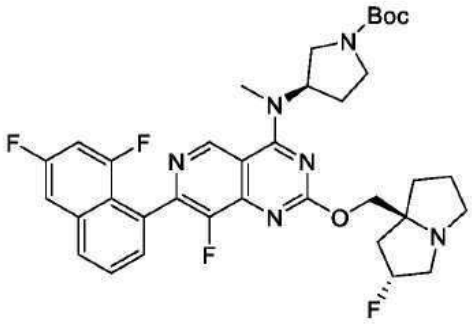
[4600] **단계 3: (6,8-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트**

[4601] 다이클로로메테인(20 mL) 중 6,8-다이플루오로나프탈렌-1-올(1.6 g, 8.88 mmol)의 혼합물에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(6.89 g, 53.29 mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(3.26 g, 11.55 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(20 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (6,8-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(1.8 g, 64.91%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.713분, m/z = 312.0 $[M + H]^+$.

[4602] 

[4603] **단계 4: 2-(6,8-다이플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

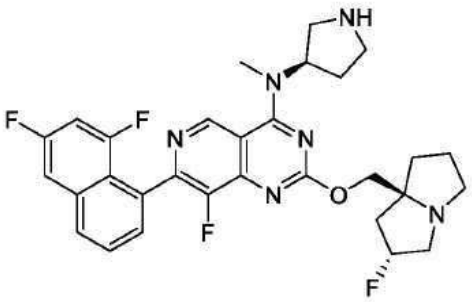
[4604] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(5 mL) 중 (6,8-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(500 mg, 1.60 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(427.01mg, 1.68 mmol), 아세트산 포타슘(471.52 mg, 4.80 mmol) 및 [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(117.18 mg, 160.15 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(6,8-다이플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(140 mg, 30.13%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 1.36 (s, 12H). LCMS Rt = 0.726분, m/z = 290.1 $[M + H]^+$.



[4605]

[4606] **단계 5: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

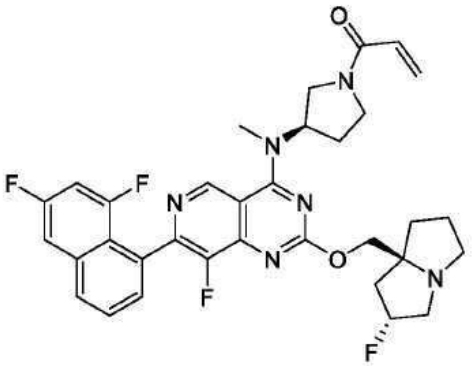
[4607] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 15%-50%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(140 mg, 60.03%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.797분, m/z = 666.3 $[M + H]^+$.



[4608]

[4609] **단계 6: 7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4610] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하여 7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(130 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.617분, m/z = 566.2 $[M + H]^+$.



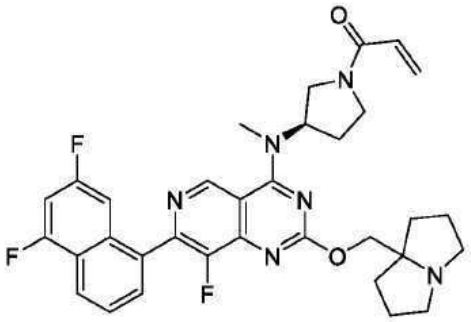
[4611]

[4612] **단계 7: 1-((*R*)-3-((7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4613] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8

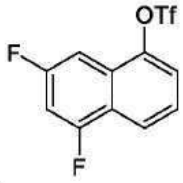
분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(6,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(38.58 mg, 37.49%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.60 - 6.45 (m, 1H), 6.26 - 6.18 (m, 1H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 5.15 (br s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 3H).

[4614] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.883분, ESI+ 실측치 [M+H] = 620.3



[4615]

[4616] **실시예 269(방법 2): (*R*)-1-(3-((7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4617]

[4618] **단계 1: (5,7-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트**

[4619] 다이클로로메테인(30 mL) 중 5,7-다이플루오로나프탈렌-1-올(2.2 g, 12.21 mmol)의 혼합물에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(6.31 g, 48.85 mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(4.48 g, 15.88 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(20 mL)으로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 (5,7-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(2.2 g, 57.70%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.720분, m/z = 312.0 $[M + H]^+$.

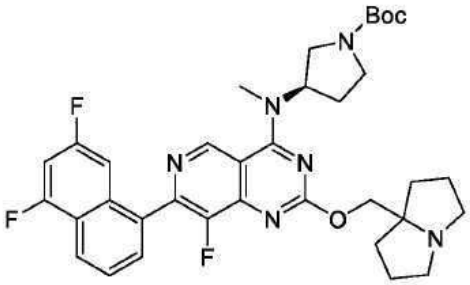


[4620]

[4621] **단계 2: 2-(5,7-다이플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인**

[4622] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(20 mL) 중 (5,7-다이플루오로-1-나프틸)트라이플루오로메테인설포네이트(2 g, 6.41 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인

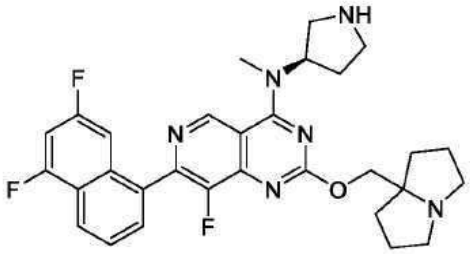
(2.44g, 9.61 mmol), 아세트산 포타슘(1.89 g, 19.22 mmol) 및 [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(468.72 mg, 640.59 μmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-10% 아세트산 에틸)로 정제하여 2-(5,7-다이플루오로-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.18 g, 63.49%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d6) δ 8.25 - 8.16 (m, 2H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.1, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 2.4, 9.0, 11.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 12H).



[4623]

[4624] **단계 3: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

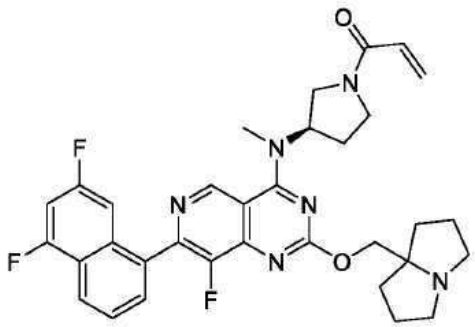
[4625] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 35%-80%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(200 mg, 27.32%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.787분, m/z = 648.3 $[M + H]^+$.



[4626]

[4627] **단계 4: (*R*)-7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4628] **방법 #2, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공 농축하여 (*R*)-7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.643분, m/z = 548.3 $[M + H]^+$.

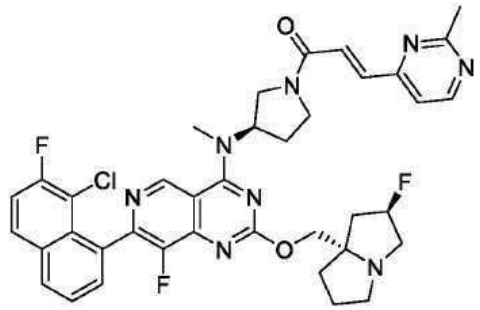


[4629]

[4630] **단계 5: (*R*)-1-(3-((7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

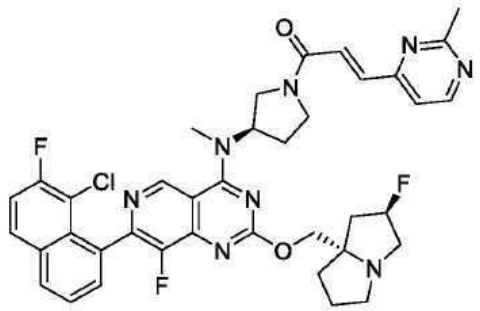
[4631] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 (*R*)-1-(3-((7-(5,7-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(16.64 mg, 15.00%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.36 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 6.58 (ddd, J = 10.4, 13.7, 16.7 Hz, 1H), 6.24 (td, J = 2.7, 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.60 (td, J = 6.8, 9.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).

[4632] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.141분, ESI+ 실측치 [M+H] = 602.3.



[4633]

[4634] **실시예 270(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



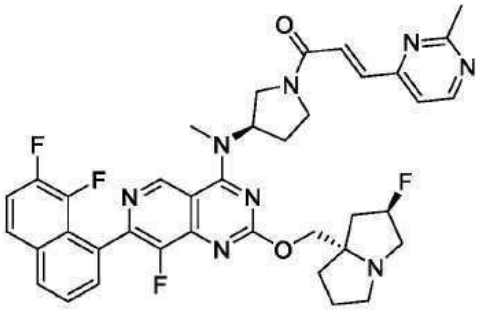
[4635]

[4636] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피**

리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온

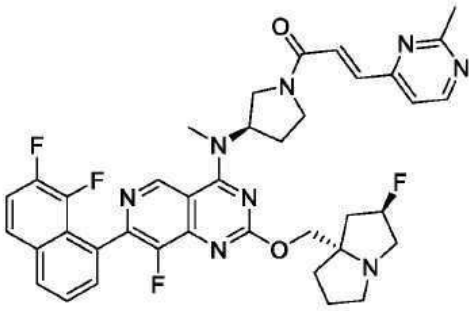
[4637] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(7.97 mg, 7.17%, 포메이트 염)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.30 - 9.18 (m, 1H), 8.68 (dd, J = 5.1, 7.9 Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.49 - 5.26 (m, 2H), 4.46 - 4.17 (m, 3H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.78 (br s, 2H), 3.47 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 3.41 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H).

[4638] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산) 머무름 시간 2.179분, ESI+ 실측치 [M+H] = 728.3.



[4639]

[4640] **실시예 271(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

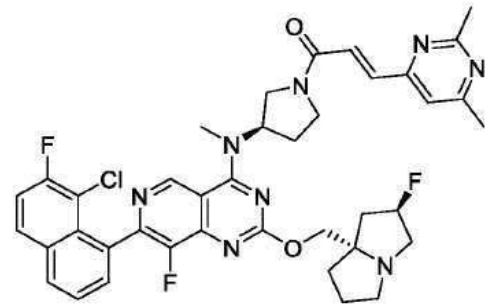


[4641]

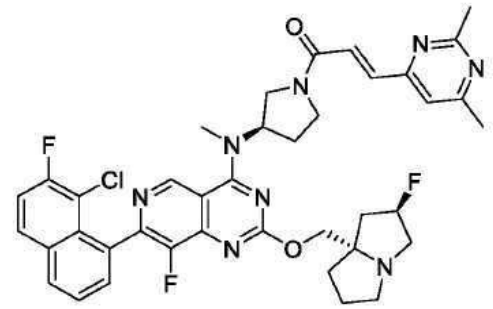
[4642] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4643] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(10.05 mg, 10.26%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 5.2, 6.7 Hz, 1H), 5.48 - 5.11 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 3H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 3H).

[4644] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.690분, ESI+ 실측치 [M+H] = 712.3.

[4645] 

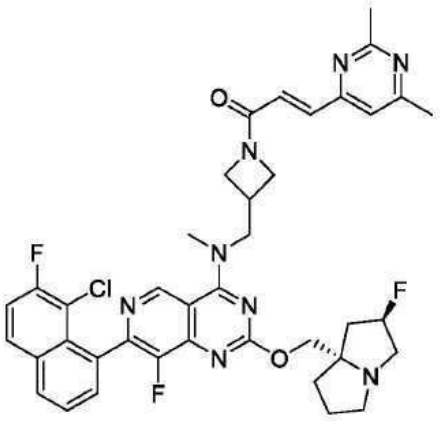
[4646] **실시예 272(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4647] 

[4648] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

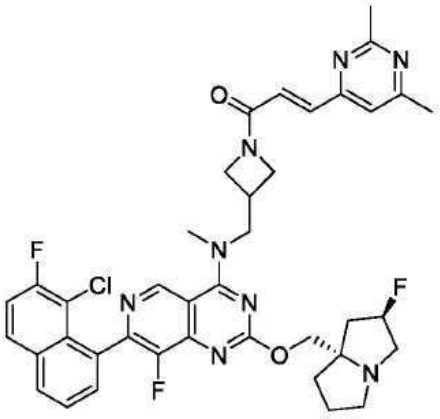
[4649] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(7.97 mg, 7.17%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 - 9.16 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.45 - 5.09 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (ddd, J = 4.3, 7.6, 12.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 3.19 - 3.00 (m, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 3H).

[4650] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.964분, ESI+ 실측치 [M+H] = 742.3.



[4651]

[4652] **실시예 273(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

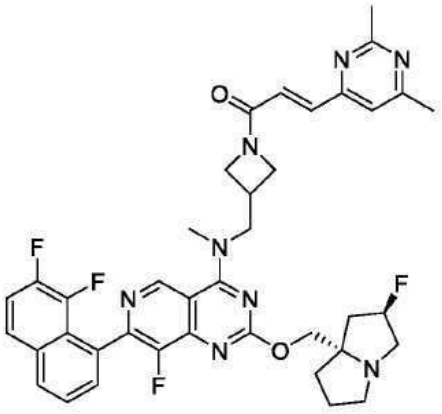


[4653]

[4654] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

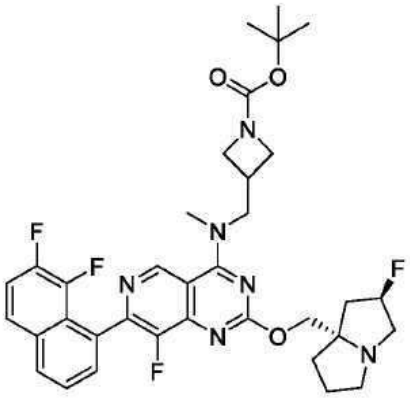
[4655] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(29.28 mg, 16.68%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (br s, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H).

[4656] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.909분, ESI+ 실측치 [M+H] = 742.3.



[4657]

[4658] **실시예 274(방법 2): (*E*)-1-(3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[4659]

[4660] **단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트**

[4661] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 35%-80%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(190 mg, 45.18%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.869분, m/z = 666.3 $[M + H]^+$.

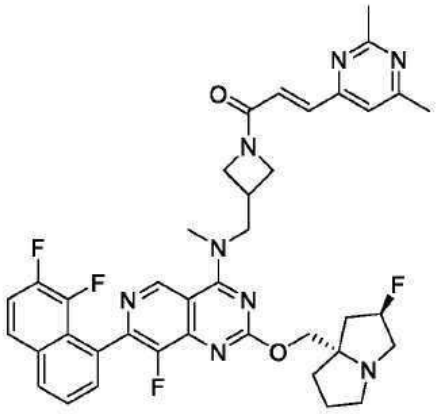


[4662]

[4663] **단계 2: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4664] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(90 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색

오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.617분, m/z = 566.2 [M + H]$^+$.

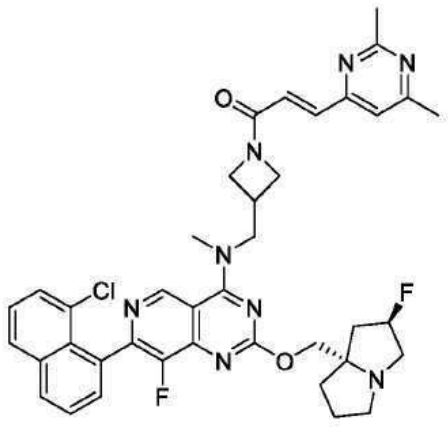


[4665]

[4666] **단계 3: (*E*)-1-(3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

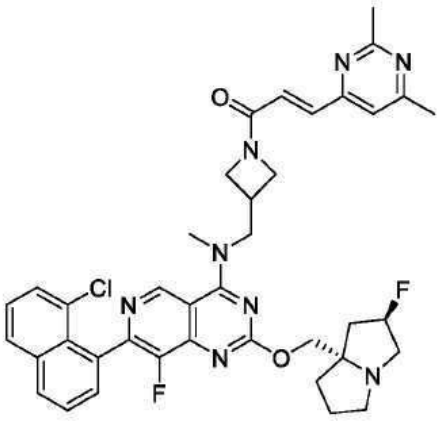
[4667] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(13.37 mg, 12.73%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 - 9.21 (m, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 3H).

[4668] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.886분, ESI+ 실측치 [M+H] = 726.3.



[4669]

[4670] **실시예 275(방법 1): (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

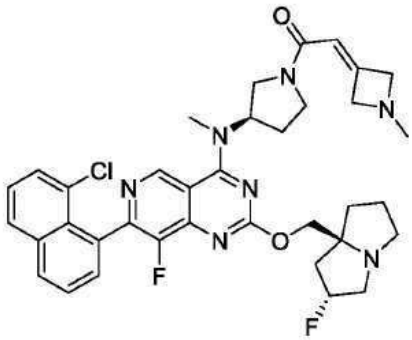


[4671]

[4672] **단계 1: (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

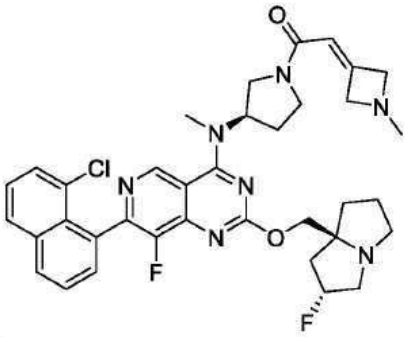
[4673] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(3-(((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 5.33 - 5.06 (m, 1H), 4.45 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 4H), 3.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.10 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 3H).

[4674] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.872분, ESI+ 실측치 [M+H] = 724.3.



[4675]

[4676] **실시예 276(방법 8): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**

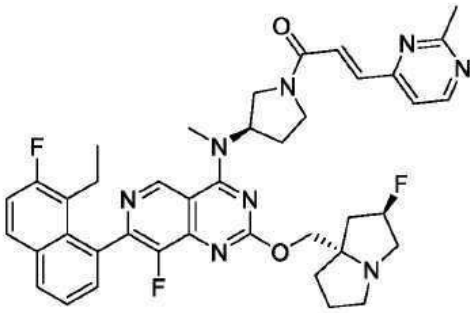


[4677]

[4678] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**

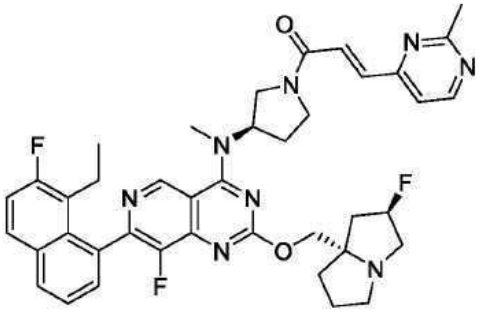
[4679] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온(8.35 mg, 20.32%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 6.07 - 5.97 (m, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 4.07 - 3.89 (m, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.16 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 3H).

[4680] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 1.918분, ESI+ 실측치 [M+H] = 673.3.



[4681]

[4682] **실시예 277(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



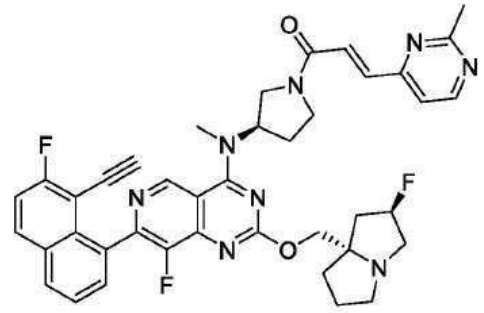
[4683]

[4684] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이**

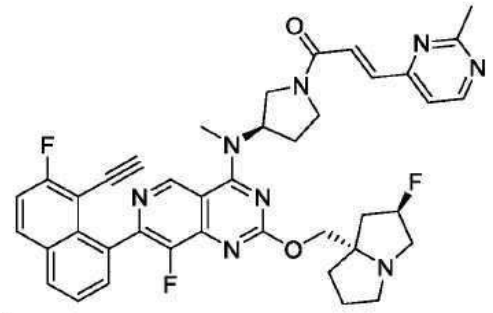
드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온

[4685] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(39.04 mg, 36.26%)을 회색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 5.40 - 5.07 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 3H), 3.95 - 3.69 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 3H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.58 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 3H).

[4686] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.275분, ESI+ 실측치 [M+H] = 722.3.

[4687] 

[4688] **실시예 278(방법 2): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

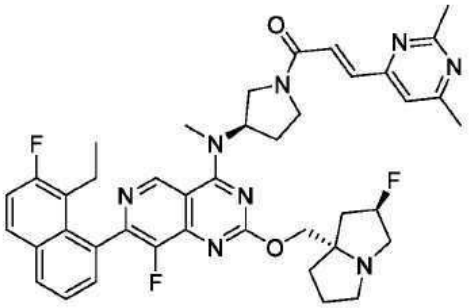
[4689] 

[4690] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

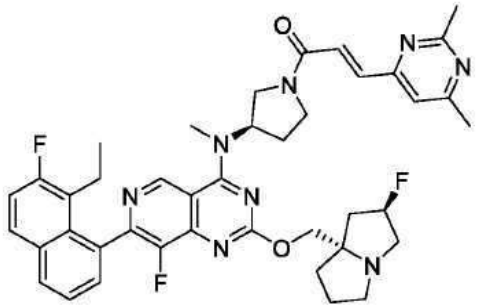
[4691] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(24.5 mg, 23.41%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.22 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.15

- 2.98 (m, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.66 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 3H). LCMS Rt = 2.160분, m/z = 718.3 $[M + H]^+$.

[4692] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.160분, ESI+ 실측치 [M+H] = 718.3.

[4693] 

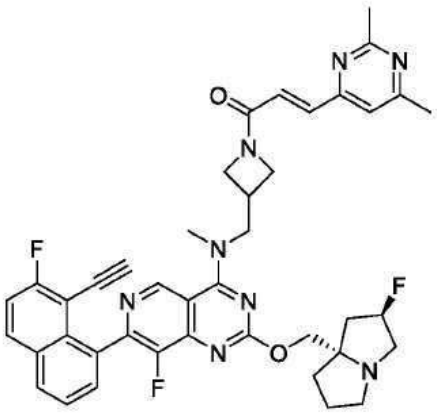
[4694] **실시예 279(방법 1): (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4695] 

[4696] **단계 1: (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

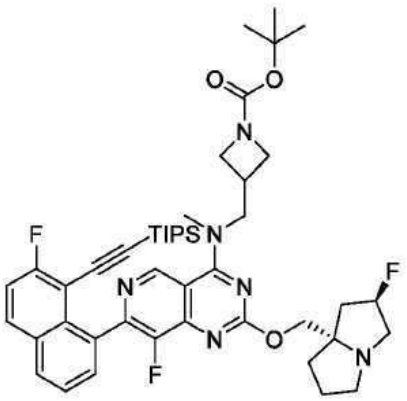
[4697] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(25.23 mg, 22.34%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.31 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 5H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 5.49 - 5.14 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.51 (br d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 0.84 - 0.77 (m, 3H) LCMS Rt = 2.274분, m/z = 736.4 [M + H]+.

[4698] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.274분, ESI+ 실측치 [M+H] = 736.4.



[4699]

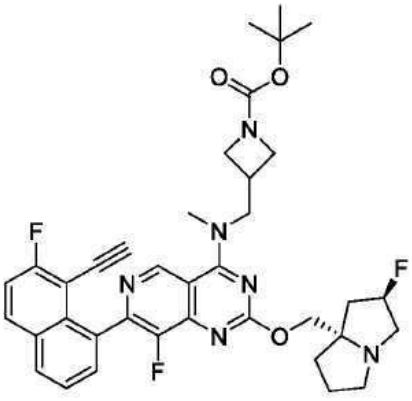
[4700] 실시예 280(방법 14-마스터): (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-(3-(((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[4701]

[4702] 단계 1: 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트

[4703] **방법 #2, 단계 5**와 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 43.34%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.977분, m/z = 828.4 $[M + H]^+$.

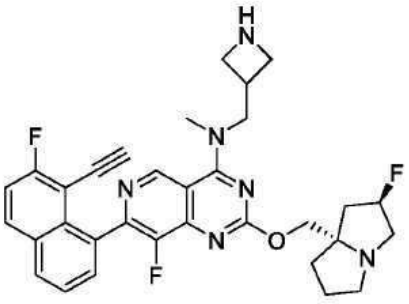


[4704]

[4705] 단계 2: 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하

이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트

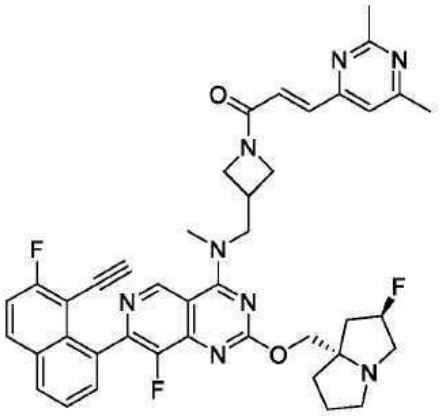
[4706] *N*,*N*-다이메틸폼알데하이드(1 mL) 중 삼차-뷰틸 3-(((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(95 mg, 114.59 μmol)의 용액에 플루오린화 세슘(87.03 mg, 572.93 μmol)을 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 3-(((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(150 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.707분, m/z = 672.3 $[M + H]^+$.



[4707]

[4708] **단계 3: *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민**

[4709] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 갈색 검으로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.536분, m/z = 572.3 $[M + H]^+$.



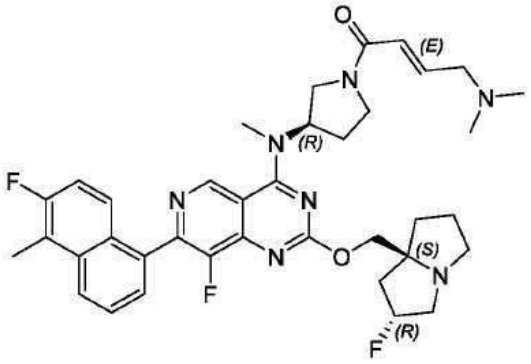
[4710]

[4711] **단계 4: (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-(3-(((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4712] **방법 #2, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-(3-(((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미

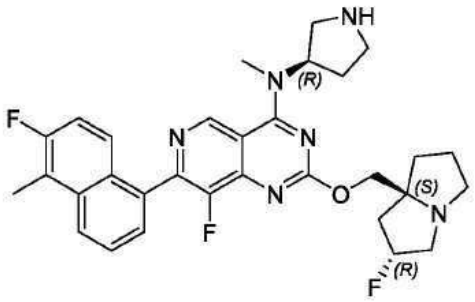
노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(7.23 mg, 8.31%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.27 - 9.16 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 4H), 7.38 - 7.13 (m, 2H), 5.33 - 5.16 (m, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.02 (m, 5H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 1.96 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 3H).

[4713] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.640분, ESI+ 실측치 [M+H] = 732.3.



[4714]

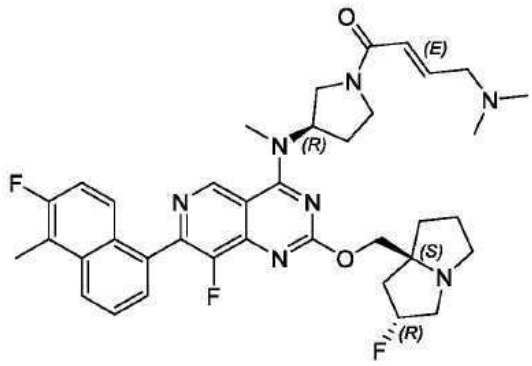
[4715] **실시예 281(방법 10): (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**



[4716]

[4717] **단계 1: 8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4718] **방법 #10, 단계 6**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(153 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.520분, m/z = 562.3 $[M + H]^+$.



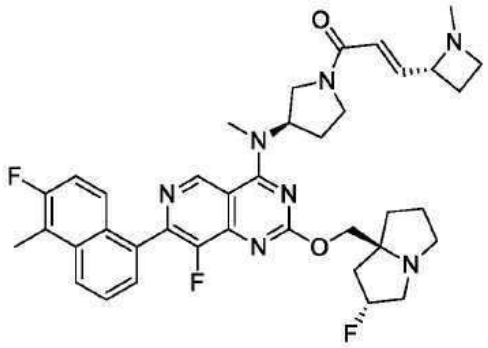
[4719]

[4720] **단계 2: (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-**

플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온

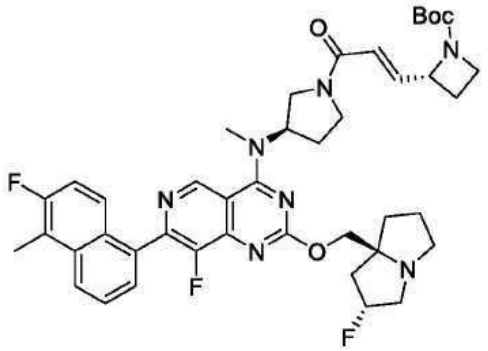
[4721] **방법 #10, 단계 7**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 역상 HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-(다이메틸아미노)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(19.14 mg, 12.17%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.77 (dtd, J = 2.4, 6.2, 15.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.17 (br dd, J = 2.1, 7.3 Hz, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.66 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.20 (br s, 1H), 2.13 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 3H).

[4722] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.853분, ESI+ 실측치 [M+H] = 673.3.



[4723]

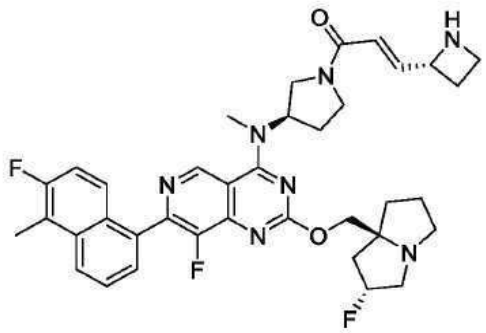
[4724] **실시예 282(방법 8): (*E*)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**



[4725]

[4726] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

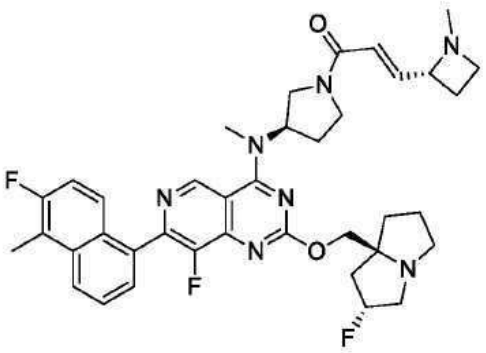
[4727] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-2-((*E*)-3-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(440 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.734분, m/z = 771.4 $[M + H]^+$.



[4728]

[4729] **단계 2: (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4730] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*E*)-3-((*R*)-아제티딘-2-일)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(100 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 1.229분, m/z = 671.3 $[M + H]^+$.

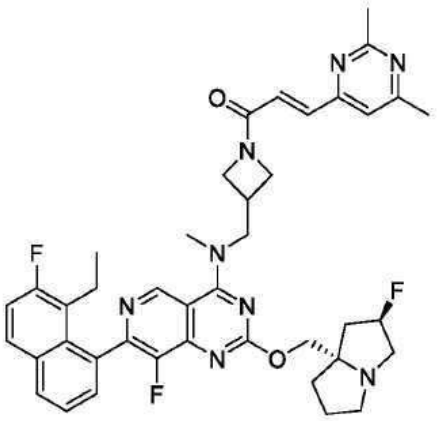


[4731]

[4732] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온**

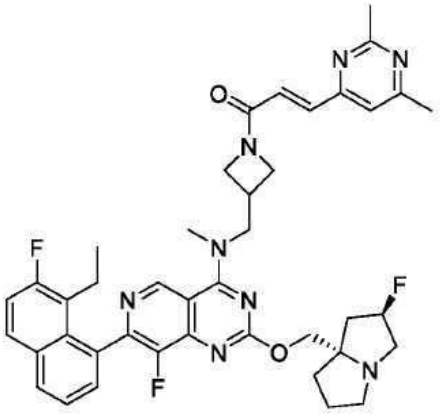
[4733] **방법 #8, 단계 6**과 유사한 방식으로 환원성 아미노화 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((8-플루오로-7-(6-플루오로-5-메틸나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-((*R*)-1-메틸아제티딘-2-일)프로프-2-엔-1-온(3.75 mg, 3.38%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 5.8, 15.1 Hz, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 2H), 4.31 - 4.07 (m, 3H), 4.02 - 3.75 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.67 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 2H).

[4734] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 트라이플루오로아세트산) 머무름 시간 2.063분, ESI+ 실측치 [M+H] = 685.3.



[4735]

[4736] **실시예 283(방법 1): (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-(3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

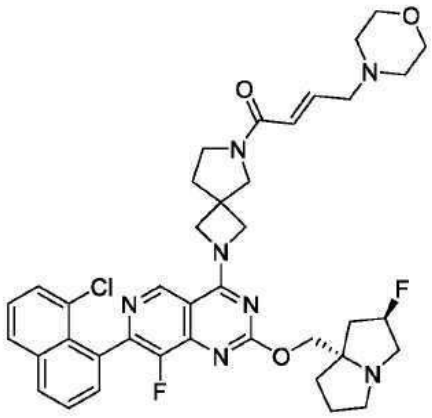


[4737]

[4738] **단계 1: (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-(3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

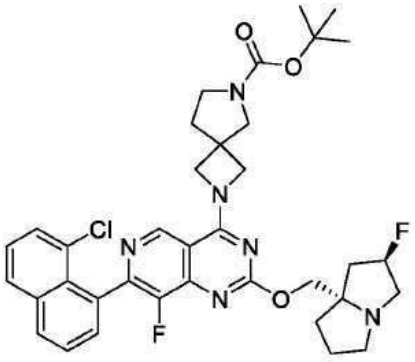
[4739] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 (*E*)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-1-(3-(((7-(8-에틸-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(36.28 mg, 55.09%)을 회색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.30 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.58 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.48 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.06 (br d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 3H), 2.45 - 2.42 (m, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.86 - 1.66 (m, 4H), 0.80 - 0.74 (m, 3H).

[4740] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.051분, ESI+ 실측치 [M+H] = 736.4.



[4741]

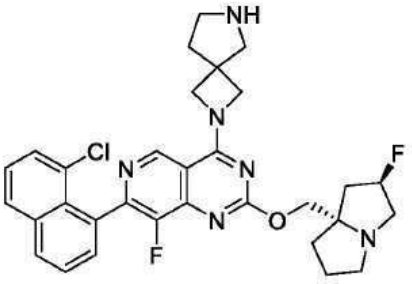
[4742] **실시예 284(방법 1): (*E*)-1-(2-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**



[4743]

[4744] **단계 1: 삼차-뷰틸 2-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥테인-6-카복실레이트**

[4745] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 2-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥테인-6-카복실레이트(80 mg, 15.83%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.789분, m/z = 676.3 $[M + H]^+$.

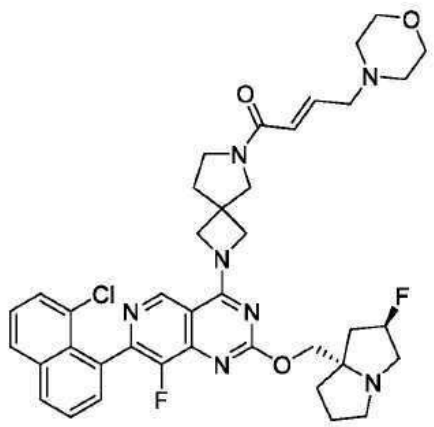


[4746]

[4747] **단계 2: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘**

[4748] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘(70 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오

일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.525분, m/z = 576.2 $[M + H]^+$.

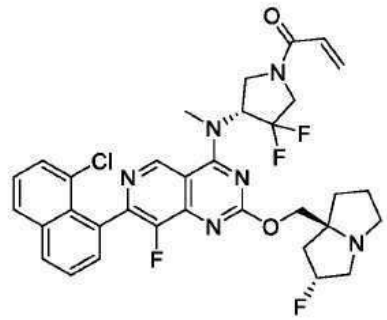


[4749]

[4750] **단계 3: (*E*)-1-(2-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온**

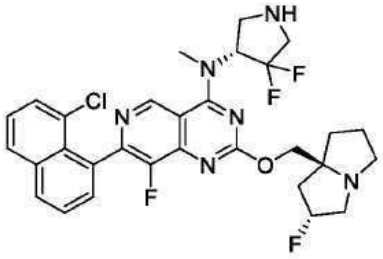
[4751] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-(2-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-4-모폴리노뷰트-2-엔-1-온(7.46 mg, 9.83%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.36 - 5.13 (m, 1H), 4.68 (br d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 5H), 3.53 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 5H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 3H).

[4752] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.865분, ESI+ 실측치 [M+H] = 729.3.



[4753]

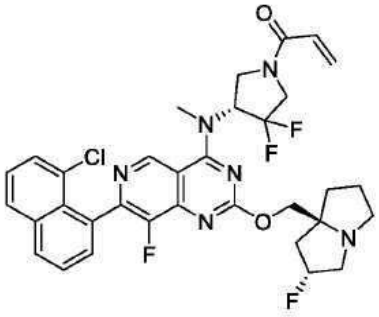
[4754] **실시예 285(방법 1): 1-((*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4755]

[4756] **단계 1: 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-((*R*)-4,4-다이플루오로피롤리딘-3-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4757] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-*N*-((*R*)-4,4-다이플루오로피롤리딘-3-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(80 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.765분, m/z = 600.2 $[M + H]^+$.

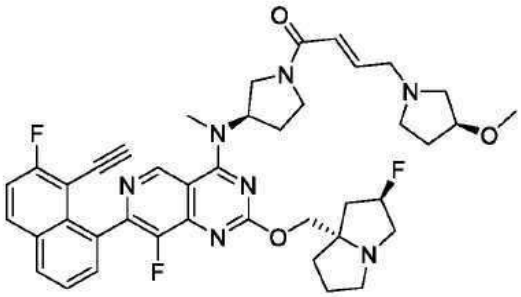


[4758]

[4759] **단계 2: 1-((*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

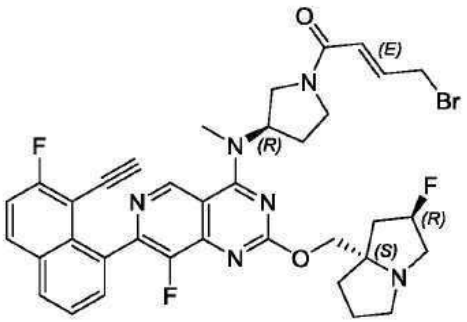
[4760] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-4-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(14.54 mg, 31.62%)을 담황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.67 - 6.47 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 2H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 3.96 (m, 3H), 3.60 (br s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 3H).

[4761] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.107분, ESI+ 실측치 [M+H] = 654.2.



[4762]

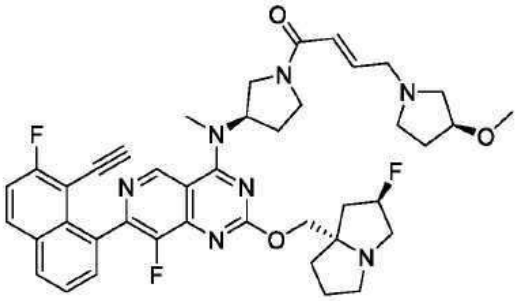
[4763] **실시예 286(방법 12): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*S*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**



[4764]

[4765] **단계 1: (*E*)-4-브로모-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4766] **방법 #12, 단계 1**과 유사한 방식으로 커플링 반응을 준비하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-4-브로모-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(850 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.786분, m/z = 718.2 $[M + H]^+$.



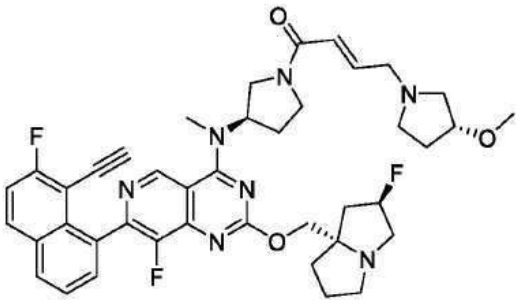
[4767]

[4768] **단계 2: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*S*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

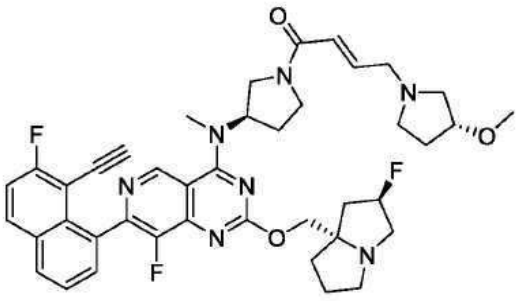
[4769] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시키고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*S*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(8.63 mg, 8.14%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400

MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.19 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.63 (m, 1H), 6.49 - 6.36 (m, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 4H).

[4770] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.933분, ESI+ 실측치 [M+H] = 739.4.

[4771] 

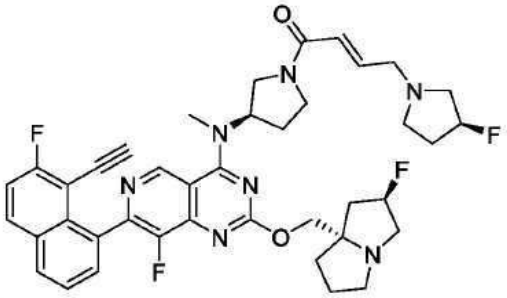
[4772] **실시예 287(방법 12): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*R*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4773] 

[4774] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*R*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

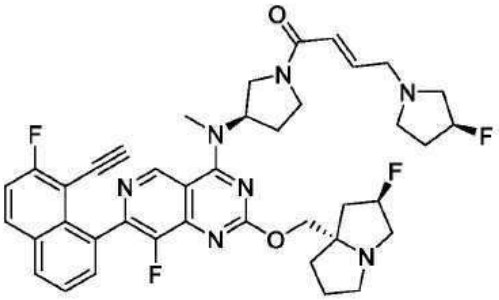
[4775] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*R*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(7 mg, 6.46%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.19 - 9.15 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.46 - 6.36 (m, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.57 (td, J = 3.7, 10.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.19 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.12 (br d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H).

[4776] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.929분, ESI+ 실측치 [M+H] = 739.4.



[4777]

[4778] **실시예 288(방법 12): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

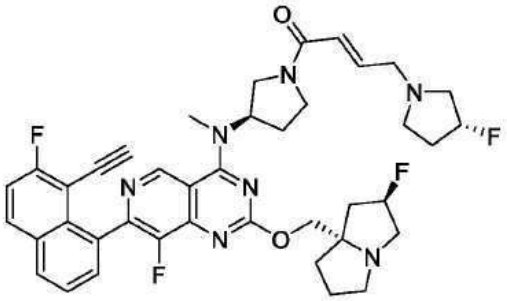


[4779]

[4780] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4781] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(8.82 mg, 8.70%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.19 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.39 (br s, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (td, J = 7.5, 14.9 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 3H).

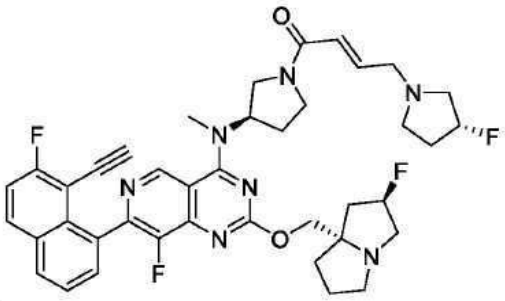
[4782] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.966분, ESI+ 실측치 [M+H] = 727.3.



[4783]

[4784] **실시예 289(방법 12): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플**

루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온

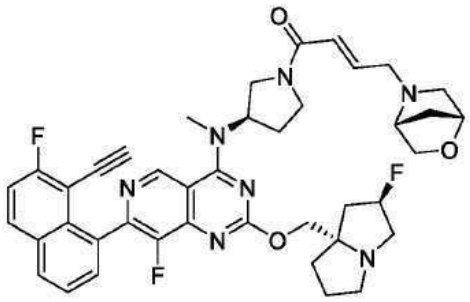


[4785]

[4786] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

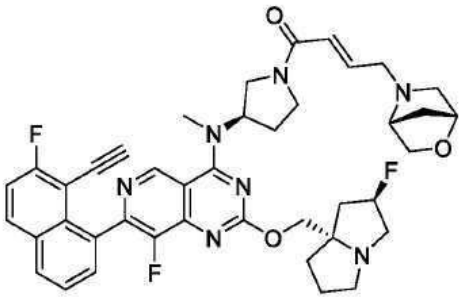
[4787] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(7 mg, 6.86%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.21 - 9.13 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 1H), 5.44 - 5.09 (m, 3H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 7.9, 15.0 Hz, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.20 (br d, J = 1.0 Hz, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 3H).

[4788] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.963분, ESI+ 실측치 [M+H] = 727.3.



[4789]

[4790] **실시예 290(방법 12): (*E*)-4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

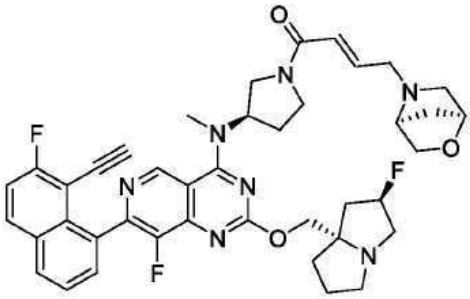


[4791]

[4792] **단계 1: (*E*)-4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

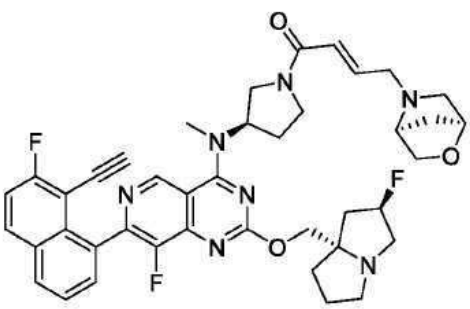
[4793] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-((1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(9.72 mg, 9.26%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.19 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 2H), 4.34 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 3H), 3.43 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.39 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H).

[4794] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.821분, ESI+ 실측치 [M+H] = 737.3.



[4795]

[4796] **실시예 291(방법 12): (*E*)-4-((1*S*,4*S*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

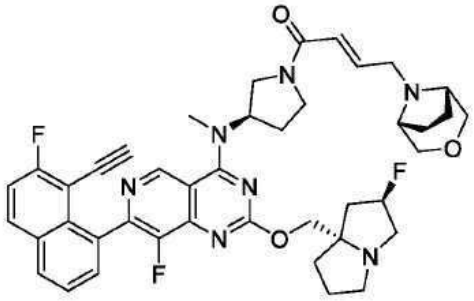


[4797]

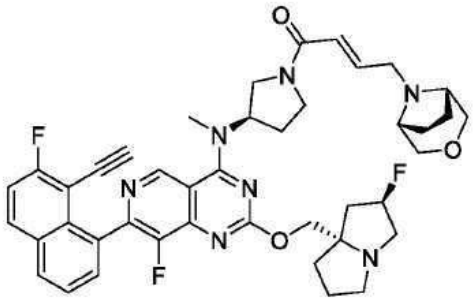
[4798] **단계 1: (*E*)-4-((1*S*,4*S*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4799] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-((1*S*,4*S*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(8 mg, 7.80%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.17 (dd, J = 2.6, 4.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 4.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.81 (m, 3H), 3.74 - 3.47 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.39 (dt, J = 1.6, 6.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.53 (br dd, J = 6.6, 9.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.12 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 1H).

[4800] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.816분, ESI+ 실측치 [M+H] = 737.3.

[4801] 

[4802] **실시예 292(방법 12): (*E*)-4-((1*R*,5*S*)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

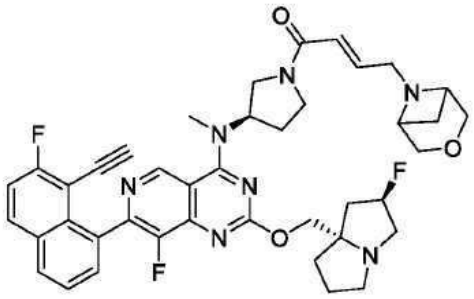
[4803] 

[4804] **단계 1: (*E*)-4-((1*R*,5*S*)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

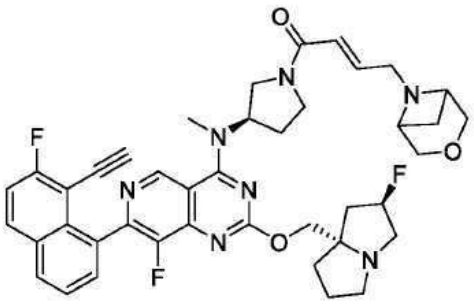
[4805] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-((1*R*,5*S*)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(7.88 mg, 7.54%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.19 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H),

7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.43 (br d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.15 - 2.98 (m, 8H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 2H).

[4806] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.928분, ESI+ 실측치 [M+H] = 751.4.

[4807] 

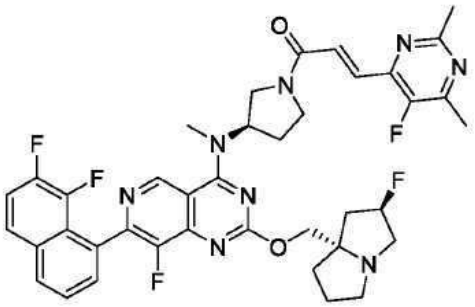
[4808] **실시예 293(방법 12): (*E*)-4-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4809] 

[4810] **단계 1: (*E*)-4-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온**

[4811] **방법 #12, 단계 2**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH4HCO3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-4-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)뷰트-2-엔-1-온(7 mg, 6.83%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.17 (dd, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 5.3, 15.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.78 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.19 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H).

[4812] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.833분, ESI+ 실측치 [M+H] = 737.3.



[4813]

[4814] **실시예 294(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**



[4815]

[4816] **단계 1: 5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-올**

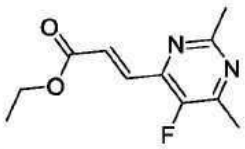
[4817] 메탄올(15 mL) 중 아세트아미딘 하이드로클로라이드(702.06 mg, 7.43 mmol)의 용액에 메틸산 소듐(2.70 mL) 및 에틸 2-플루오로-3-옥소-뷰타노에이트(1 g, 6.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-올(850 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.433분, m/z = 142.1 $[M + H]^+$.



[4818]

[4819] **단계 2: 4-클로로-5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘**

[4820] 옥시염화인(10 mL) 중 5-플루오로-2,6-다이메틸-피리미딘-4-올(800 mg, 5.63 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(3.64 g, 28.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 소듐(30 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 4-클로로-5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘(2.5 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.543분, m/z = 160.0 $[M + H]^+$.

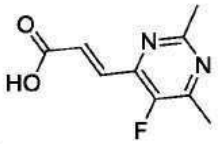


[4821]

[4822] **단계 3: (*E*)-에틸 3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트**

[4823] 다이옥세인(10 mL) 및 물(5 mL) 중 4-클로로-5-플루오로-2,6-다이메틸-피리미딘(1 g, 6.23 mmol), 에틸 (*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(1.41 g, 6.23 mmol), [2-(아미노-κN)[1,1-바이페닐]-2-일-κC]클로로[다이사이클로헥실[2,4,6-트리스(1-메틸에틸)[1,1-바이페닐]-2-일]포스핀]팔라듐(489.98 mg, 622.76 umol) 및 인산 포타슘(3.97 g, 18.68 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하여 (*E*)-에틸 3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)아크릴레이트(2.4 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없

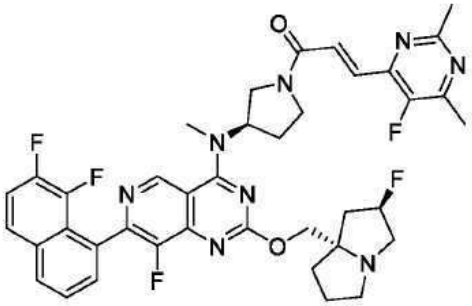
이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.679분, m/z = 224.1 $[M + H]^+$.



[4824]

[4825] **단계 4: (*E*)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)아크릴산**

[4826] **방법 #1, 단계 4**와 유사한 방식으로 가수 분해 반응을 준비하였다. 조생성물을 진공 농축하여 (*E*)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)아크릴산(50 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.433분, m/z = 196.1 $[M + H]^+$.

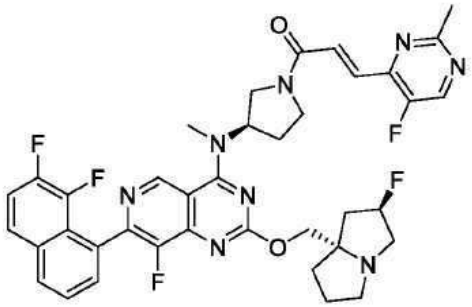


[4827]

[4828] **단계 5: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

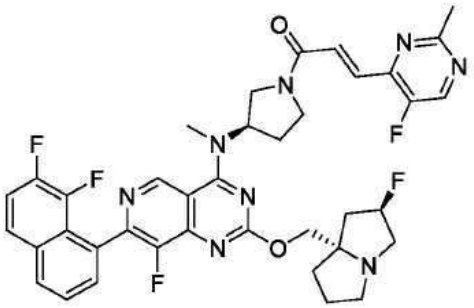
[4829] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(3.16 mg, 14.14%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.42 - 9.17 (m, 1H), 8.25 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (br dd, J = 4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.66 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 5.51 - 5.21 (m, 2H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.32 - 3.06 (m, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.62 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.49 (br dd, J = 2.8, 4.0 Hz, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.72 (m, 4H).

[4830] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.076분. ESI+ 실측치 [M+H] = 744.3.



[4831]

[4832] **실시예 295(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

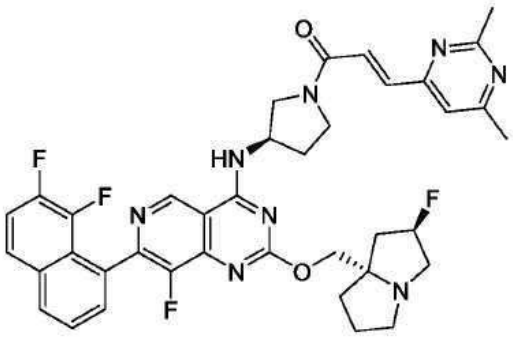


[4833]

[4834] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

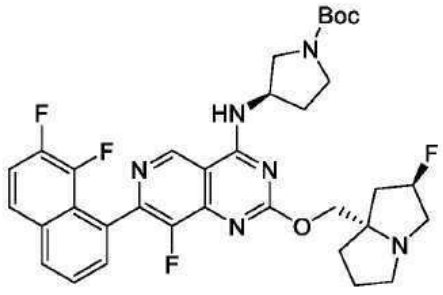
[4835] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(29.25 mg, 27.16%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (dt, J = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 3.05 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.88 (br d, J = 14.9 Hz, 3H).

[4836] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.042분, ESI+ 실측치 [M+H] = 730.3.



[4837]

[4838] **실시예 296(방법 1): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

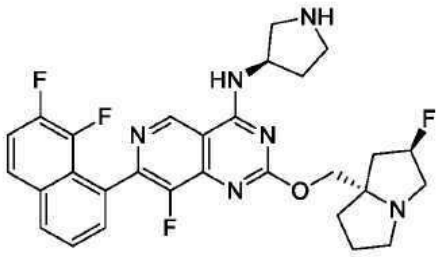


[4839]

[4840] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드**

로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

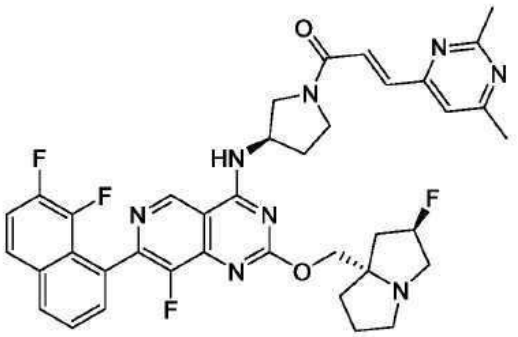
[4841] **방법 #1, 단계 8**과 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-65%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(97 mg, 43.89%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.717분, m/z = 652.3 $[M + H]^+$.



[4842]

[4843] **단계 2: 7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4844] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(60 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.518분, m/z = 552.2 $[M + H]^+$.

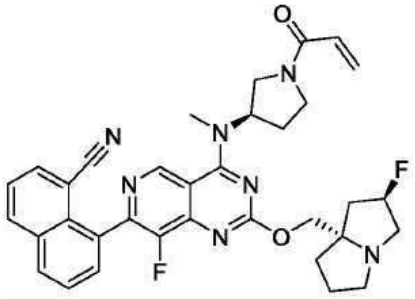


[4845]

[4846] **단계 3: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

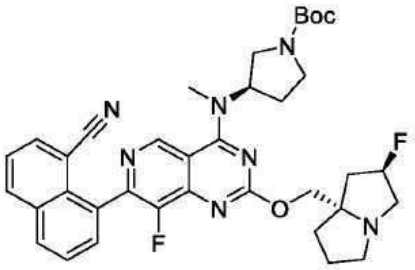
[4847] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(97 mg, 43.89%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 1.6, 5.1, 9.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (br s, 4H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 3.62 (m, 4H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 3H).

[4848] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.915분, ESI+ 실측치 [M+H] = 712.3.



[4849]

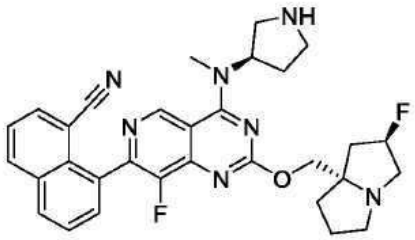
[4850] **실시예 297(방법 3): 8-(4-(((*R*)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-1-나프토나이트릴**



[4851]

[4852] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-사이아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4853] **방법 #3, 단계 6**과 유사한 방식으로 스틸 반응을 준비하였다. 혼합물을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 100 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 30%-72%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-사이아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(100 mg, 60.51%, 트라이플루오로아세트산)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.601분, m/z = 655.3 $[M + H]^+$.



[4854]

[4855] **단계 2: 8-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-1-나프토나이트릴**

[4856] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 8-(8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-4-(메틸((*R*)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-1-나프토나이트릴(90 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 갈색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.438분, m/z = 555.3 $[M + H]^+$.

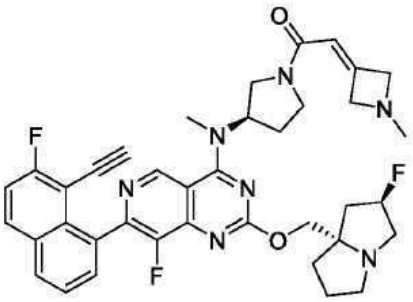


[4857]

[4858] **단계 3: 8-(4-(((*R*)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-1-나프토나이트릴**

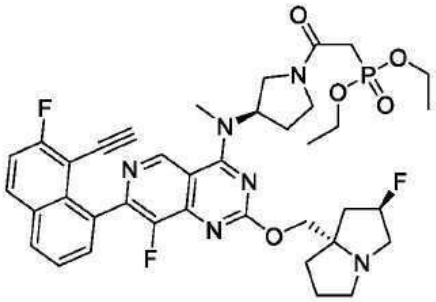
[4859] **방법 #3, 단계 8**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 8-(4-(((*R*)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-7-일)-1-나프토나이트릴(16.68 mg, 20.36%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 1.1, 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 10.3, 15.4, 16.7 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.3, 6.4, 10.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 3H).

[4860] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.770분. ESI+ 실측치 [M+H] = 609.3.



[4861]

[4862] **실시예 298(방법 8): 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**

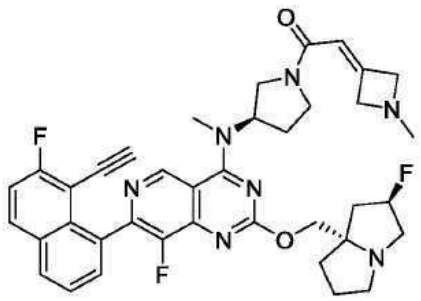


[4863]

[4864] **단계 1: 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥

소에틸)포스포네이트

[4865] **방법 #8, 단계 3**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-100% 메탄올)로 정제하여 다이에틸 (2-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)포스포네이트(150 mg, 68.60%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.487분, m/z = 750.3 $[M + H]^+$.

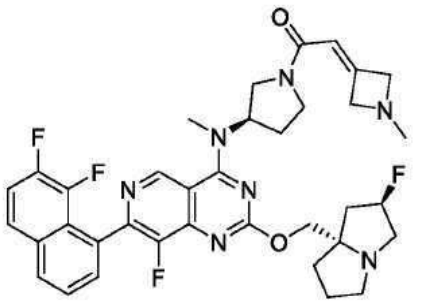


[4866]

[4867] **단계 2: 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**

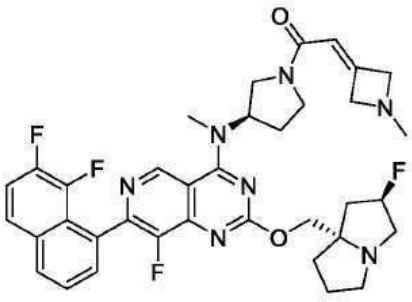
[4868] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온(17.92 mg, 18.25%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸설폭사이드-d6) δ 9.20 - 9.13 (m, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 3H), 3.71 - 3.44 (m, 6H), 3.08 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H).

[4869] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.880분, ESI+ 실측치 [M+H] = 681.3.



[4870]

[4871] **실시예 299(방법 8): 1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**

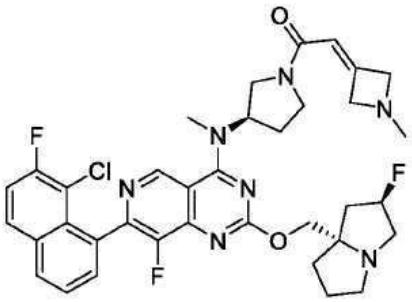


[4872]

[4873] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**

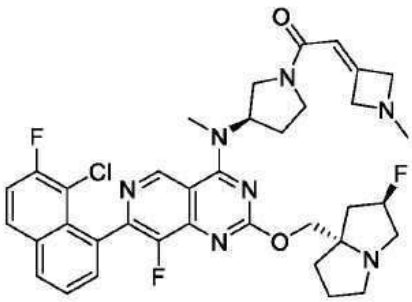
[4874] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(7,8-다이플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온(8.15 mg, 7.42%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.20 - 9.12 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 5.88 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 3H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 3H), 3.32 - 3.15 (m, 3H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 3H), 2.40 - 2.10 (m, 5H), 2.05 - 1.84 (m, 4H).

[4875] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.902분, ESI+ 실측치 [M+H] = 675.3.



[4876]

[4877] **실시예 300(방법 8): 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온**



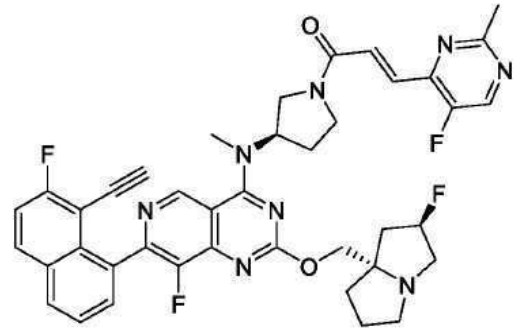
[4878]

[4879] **단계 1: 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘**

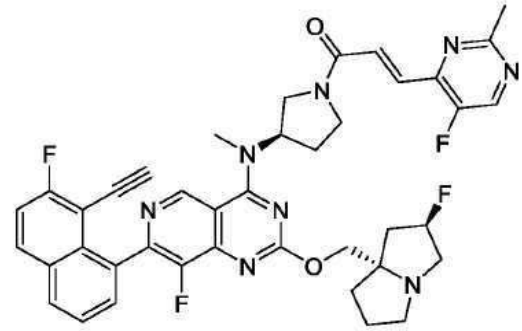
-3-일리덴)에탄-1-온

[4880] **방법 #8, 단계 4**와 유사한 방식으로 HWE 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-클로로-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일리덴)에탄-1-온(16.59 mg, 13.81%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 3.44 (br d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 3H).

[4881] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 1.970분, ESI+ 실측치 [M+H] = 691.3.

[4882] 

[4883] **실시예 301(방법 14): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

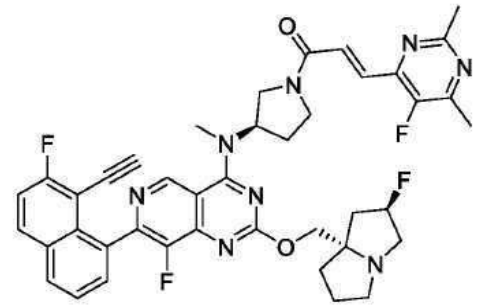
[4884] 

[4885] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

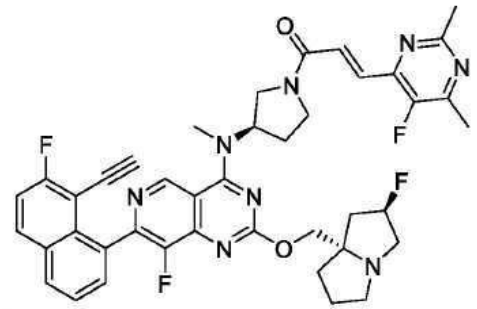
[4886] **방법 #14, 단계 4**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-65%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(17.13 mg, 26.49%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.26 - 9.17 (m, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 4H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 5.51 - 5.17 (m, 2H), 4.24 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m,

1H), 2.13 (br d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 3H).

[4887] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.999분, ESI+ 실측치 [M+H] = 736.3.

[4888] 

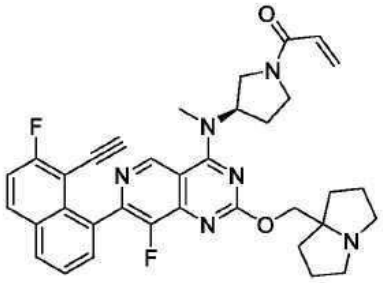
[4889] **실시예 302(방법 14): (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4890] 

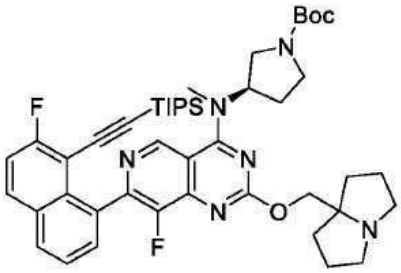
[4891] **단계 1: (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온**

[4892] **방법 #14, 단계 4**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-3-(5-플루오로-2,6-다이메틸피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(16.23 mg, 9.70%)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.22 - 9.17 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.54 - 5.17 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 3H), 2.48 (dd, *J* = 2.6, 4.6 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 1.94 - 1.77 (m, 4H).

[4893] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.045분, ESI+ 실측치 [M+H] = 750.3.

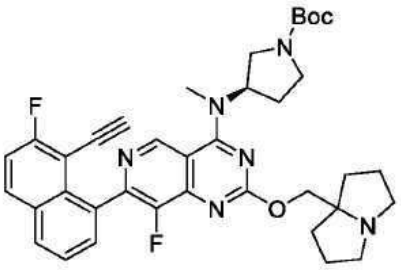
[4894] 

[4895] **실시예 303(방법 14): (*R*)-1-(3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4896] 

[4897] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4898] **방법 #14, 단계 1**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(340 mg, 87.36%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.873분, m/z = 810.5 $[M + H]^+$.

[4899] 

[4900] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

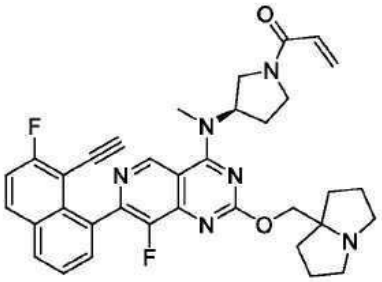
[4901] **방법 #14, 단계 2**와 유사한 방식으로 TIPS기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(140 mg, 미정제)를 황색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.648분, m/z = 654.3 $[M + H]^+$.



[4902]

[4903] **단계 3: (*R*)-7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4904] **방법 #14, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 (*R*)-7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-*N*-메틸-*N*-(피롤리딘-3-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(122.55 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.475분, m/z = 554.3 $[M + H]^+$.

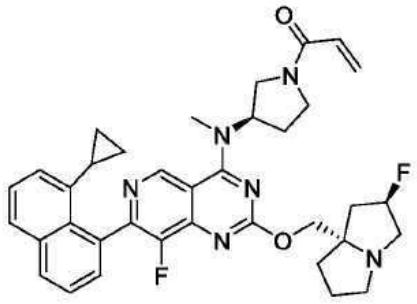


[4905]

[4906] **단계 4: (*R*)-1-(3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4907] **방법 #14, 단계 4**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*)-1-(3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(8.11 mg, 7.27%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.25 - 9.10 (m, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 10.3, 14.1, 16.8 Hz, 1H), 6.26 (td, J = 2.4, 16.9 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 2.2, 5.7, 10.3 Hz, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.17 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.14 (br dd, J = 2.6, 4.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.72 - 1.62 (m, 2H).

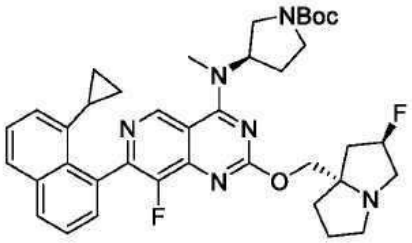
[4908] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.711분, ESI+ 실측치 [M+H] = 608.3.



[4909]

[4910] **실시예 304(방법 1): 1-((*R*)-3-((7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-**

2-엔-1-온



[4911]

[4912] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

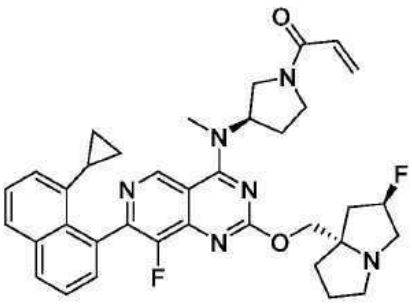
[4913] 다이옥세인(1.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(90 mg, 135.30 umol), 사이클로프로필보론산(58.11 mg, 676.52 umol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(39.60 mg, 54.12 umol), 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(21.29 mg, 27.06 umol) 및 탄산 세슘(132.25 mg, 405.91 umol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 남은 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(32 mg, 35.26%, 트라이플루오로아세트산 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 1.850분, m/z = 670.3 $[M+H]^+$.



[4914]

[4915] **단계 2: 7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4916] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(25.52 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 담황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.539분, m/z = 570.3 $[M+H]^+$.



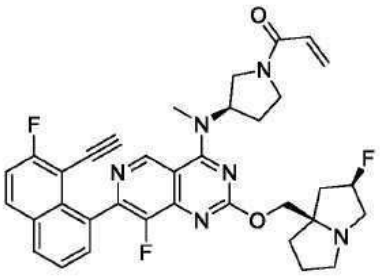
[4917]

[4918] **단계 3: 1-((*R*)-3-((7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-**

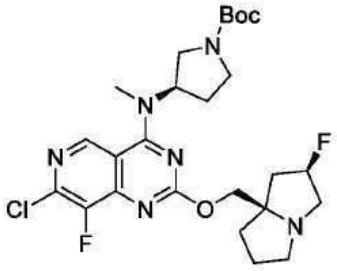
1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[4919] **방법 #1, 단계 10**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-사이클로프로필나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(4.67 mg, 18.95%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.66 - 6.32 (m, 1H), 6.16 (td, J = 2.6, 16.9 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 2.3, 6.0, 10.3 Hz, 1H), 5.39 - 4.99 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.93 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H), 0.64 - 0.35 (m, 1H), 0.34 - 0.15 (m, 2H), 0.06 - 0.11 (m, 1H).

[4920] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.114분, ESI+ 실측치 [M+H] = 624.3.

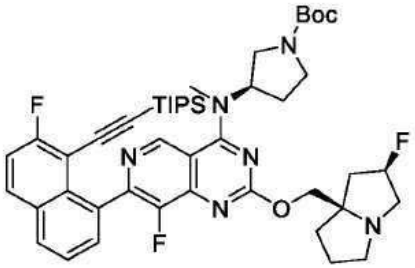
[4921] 

[4922] **실시예 305(방법 14): 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4923] 

[4924] **단계 1: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

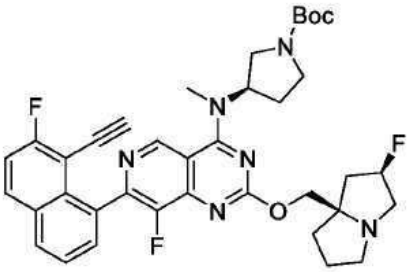
[4925] **방법 #2, 단계 4**와 유사한 방식으로 치환 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 70-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(500 mg, 77.23%)를 흑색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.615분, m/z = 539.2 $[M + H]^+$.



[4926]

[4927] **단계 2: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4928] **방법 #14, 단계 1**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-8% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트라이아이소프로필실릴)에타인일)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(120 mg, 9.10%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.930분, m/z = 829.4 $[M + H]^+$.



[4929]

[4930] **단계 3: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

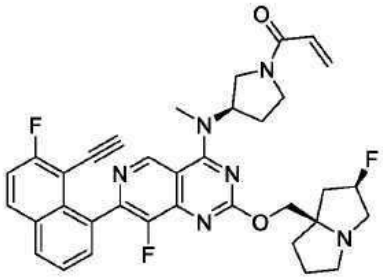
[4931] **방법 #14, 단계 2**와 유사한 방식으로 TIPS기의 탈보호를 준비하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 다이클로로메테인 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(60 mg, 67.22%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.673분, m/z = 673.3 $[M + H]^+$.



[4932]

[4933] **단계 4: 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4934] **방법 #14, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(45 mg, 미정제, 염산염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.544분, m/z = 573.3 $[M + H]^+$.

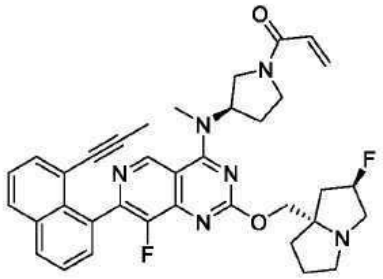


[4935]

[4936] **단계 5: 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4937] **방법 #14, 단계 4**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-에타인일-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(11.35 mg, 22.51%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.57 - 6.39 (m, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 5.56 - 5.27 (m, 2H), 4.64 - 4.42 (m, 2H), 4.30 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.32 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.20 (m, 3H), 2.11 - 1.75 (m, 4H).

[4938] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.837분, ESI+ 실측치 [M+H] = 627.3.



[4939]

[4940] **실시예 306(방법 15): 1-((*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

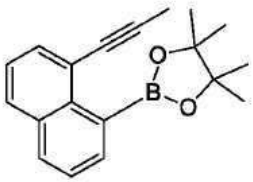


[4941]

[4942] **단계 1: 1-브로모-8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌**

[4943] DMSO(100 mL) 중 1,8-다이브로모나프탈렌(5 g, 17.48 mmol), 뷰트-2-아인산(1.76 g, 20.98 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)다이클로라이드(613.63 mg, 874.24 umol), 1,4-비스(다이페닐포스피노)뷰테인(745.67 mg, 1.75 mmol) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(7.99 g, 52.45 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(80 mL)로 희석하고 메틸 삼차-뷰틸 에터(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에터 중 0-100% 아세트산 에틸)로 정제하여 1-브로모-8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌(4.2 g, 98.00%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,

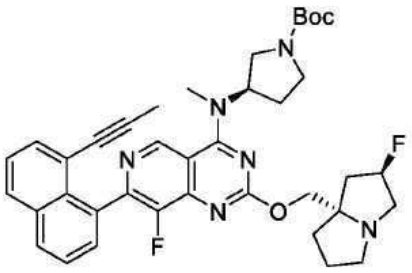
클로로폼-d) δ 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).



[4944]

[4945] **단계 2: 4,4,5,5-테트라메틸-2-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인**

[4946] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 1-브로모-8-프로프-1-아인일-나프탈렌(500 mg, 2.04 mmol)의 용액에 *n*-뷰틸리튬(2.5 M, *n*-헥세인 중 917.94 uL) 및 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(379.53 mg, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄(30 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 조생성물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 4,4,5,5-테트라메틸-2-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(140 mg, 23.49%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.84 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.45 (s, 12H).



[4947]

[4948] **단계 3: 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4949] **방법 #14, 단계 1**과 유사한 방식으로 스즈키 반응을 준비하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 (*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(106 mg, 60.78%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.665분, m/z = 668.3 $[M + H]^+$.

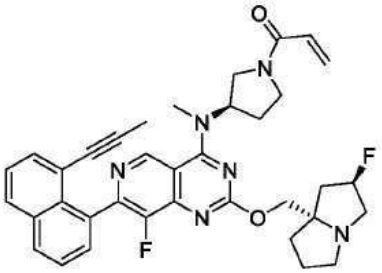


[4950]

[4951] **단계 4: 8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4952] **방법 #14, 단계 3**과 유사한 방식으로 Boc기의 탈보호를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-*N*-메틸-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나

프탈렌-1-일)-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(87 mg, 미정제, 트라이플루오로아세트산 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.520분, m/z = 568.3 $[M + H]^+$.

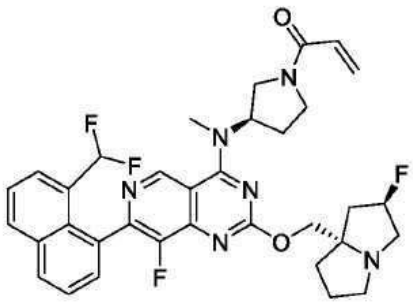


[4953]

[4954] **단계 5: 1-((*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

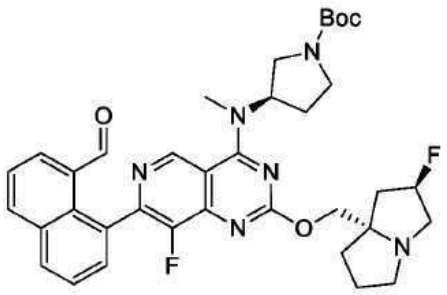
[4955] **방법 #14, 단계 4**와 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조생성물을 역상 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7-(8-(프로프-1-아인-1-일)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(45.13 mg, 57.53%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 9.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 6.23 (td, *J* = 2.7, 16.8 Hz, 1H), 5.71 - 5.63 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.27 (dd, *J* = 4.1, 11.7 Hz, 3H).

[4956] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.03% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 3.899분, ESI+ 실측치 [M+H] = 622.3.



[4957]

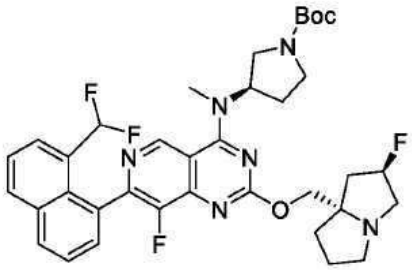
[4958] **실시예 307(방법 3): 1-((*R*)-3-((7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**



[4959]

[4960] **단계 1: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-폼일나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

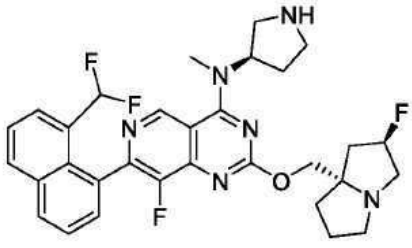
[4961] **방법 #3, 단계 6**과 유사한 방식으로 스틸 반응을 준비하였다. 유기층을 진공 농축하고 역상 HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-폼일나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(50 mg, 28.72%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.686분, m/z = 658.3 $[M + H]^+$.



[4962]

[4963] **단계 2: (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트**

[4964] (다이에틸아미노)설퍼 트라이플루오라이드 하이드라이드(24.47 mg, 151.81 umol) 중 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-7-(8-폼일나프탈렌-1-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(20 mg, 30.36 umol)의 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 2 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 소듐으로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(TFA)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 (*R*)-삼차-뷰틸 3-((7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(10 mg, 40.00%, 트라이플루오로아세테이트 염)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS Rt = 0.749분, m/z = 680.3$[M + H]^+$.

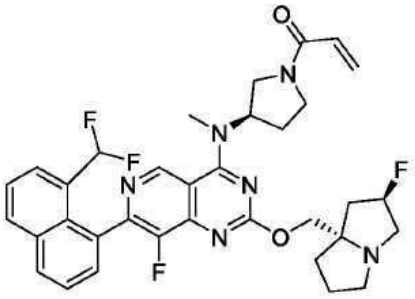


[4965]

[4966] **단계 3: 7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-*N*-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민**

[4967] **방법 #1, 단계 9**와 유사한 방식으로 Boc기의 제거를 준비하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)-*N*-메틸-

N-((*R*)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(10 mg, 미정제, 트라이플루오로아세테이트 염)을 황색 오일로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS Rt = 0.530분, m/z = 580.2 $[M + H]^+$.



[4968]

[4969] **단계 4: 1-((*R*)-3-((7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온**

[4970] **방법 #3, 단계 8**과 유사한 방식으로 아마이드 커플링 반응을 준비하였다. 조잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-80%, 8분)로 정제하여 1-((*R*)-3-((7-(8-(다이플루오로메틸)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로헥사하이드로-1*H*-피롤리진-7a-일)메톡시)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(1.11 mg, 11.90%)을 백색 비정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ 8.96 (s, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.47 (ddd, J = 10.2, 16.8, 20.4 Hz, 1H), 6.13 (td, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 5.66 - 5.47 (m, 1H), 5.38 - 4.91 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.57 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 1.99 (br d, J = 1.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H).

[4971] LCMS(6분에 걸쳐 물 중 5% 내지 95% 아세토나이트릴 + 0.1% 탄산수소 암모늄) 머무름 시간 2.256분, ESI+ 실측치 [M+H] = 634.3.

[4972] **생물학적 실시예**

[4973] **실시예 308: $KRAS^{G12C}$ 및 cRAF 결합의 억제**

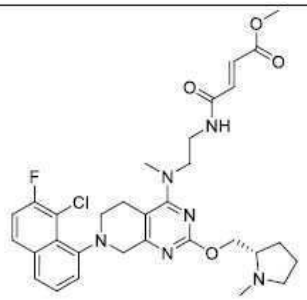
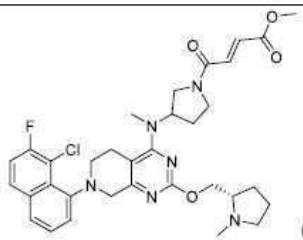
[4974] 알파스크린(AlphaScreen) 기술을 사용하여 KRAS G12C[Cys-라이트(C51S, C80L 및 C118S), 즉 1-169번 아미노산을 포함하는 절두 형태로 존재] 및 cRAF 상호작용의 화합물 억제에 대한 IC_{50}을 결정하였다. 화합물을 100% DMSO 중에 희석하였고, 각각의 화합물 농도를 200 nL/웰로 낮은 부피의 백색 384 웰 플레이트상에 스팟팅하였다. KRAS G12C는 비오틴-AviTag를 함유하였고, Ras-결합 도메인(50-131번 아미노산, Ras-binding domain, RBD)으로서 cRaf를 GST-태깅하였다. KRAS G12C에 GTP 유사체 구아노신 5′-[β,γ-이미도]트라이포스페이트(GMPPNP)를 사전로딩하였다. KRAS G12C를 25 mM Hepes, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% TritonX-100 및 10 μM GMPPNP 중에 희석하였고, 10 uL/웰로 화합물-스팟팅된 플레이트에 첨가하여 2%의 DMSO 농도를 얻었다. 플레이트를 19-20시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 25 mM Hepes, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% TritonX-100 및 2% DMSO 중에 희석한 RBD 및 알파스크린 스트렙타비딘 공여체 및 글루타티온 수용체 비드의 혼합물을 10 ul/웰로 첨가하고, 60-90분 동안 인큐베이션한 후, 680 nm에서 공여체 비드의 여기 후 570 nm에서의 방출에 대해 샘플을 판독하였다. 모든 인큐베이션은 상온에서 수행하였다. 10점 용량 반응 곡선에 대해 1:3 적정을 하여 최종적인 최고 화합물 농도는 50 μM이었다. 최종 검정 조건은 0.5 nM KRAS G12C, 0.75 nM RBD 및 5 ug/mL 각각의 알파스크린 공여체 및 수용체 비드였다. IC_{50}은 [억제제] 대 반응(4개의 파라미터)의 비선형 회귀 적합을 사용하여 결정하였다.

[4975] 알파스크린 기술 자체의 억제제를 배제하기 위해 반대 검정도 설정하였다. 화합물 플레이트를 완충제만 사용하여 위와 같이 19-20시간 동안 인큐베이션하였다. RBD 대신 비오틴-AviTag-GST로 대체한 것을 제외하고는 알파스크린 비드를 위와 같이 첨가하였다. 샘플을 위와 같이 판독하고 분석하였다.

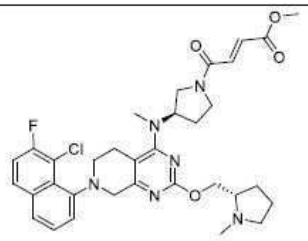
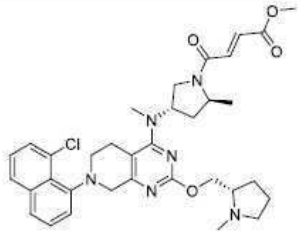
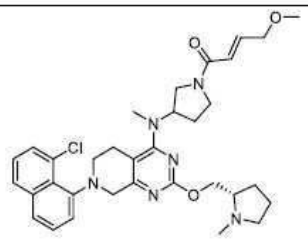
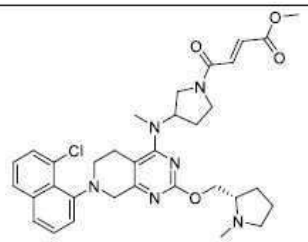
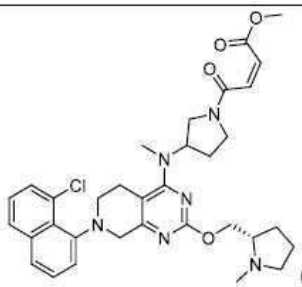
[4976] 화합물에 대한 결과를 표 1에 나타내었다.

[4977] [표 1] KRAS G12C 및 cRAF 결합의 억제(IC_{50})

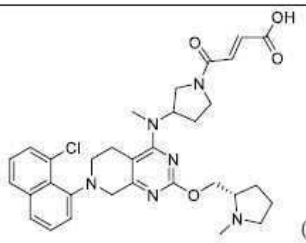
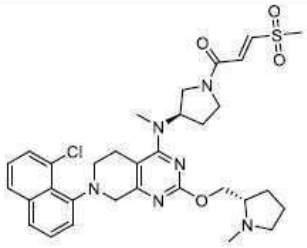
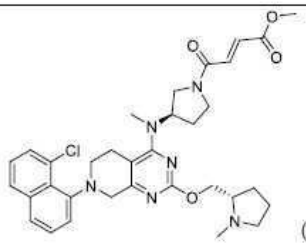
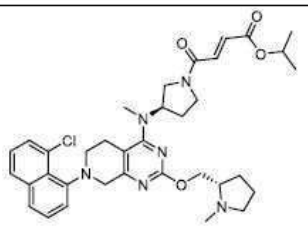
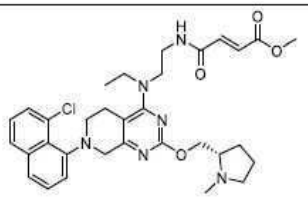
[4978]

합성예	구조	IC_{50}
1		+++
2	 (포메이트 염)	+++

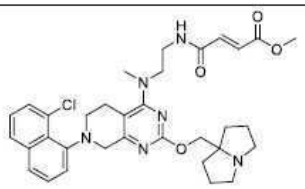
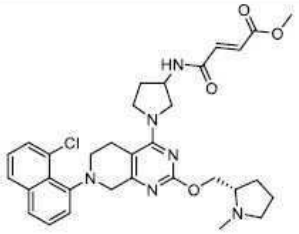
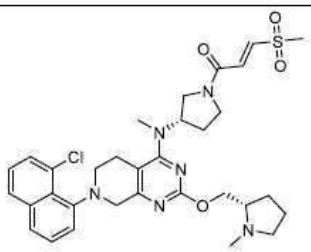
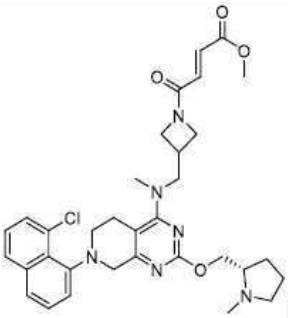
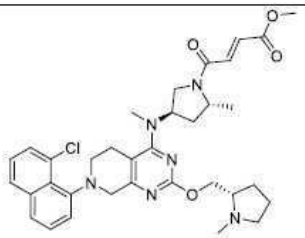
[4979]

3		+++
4		+
5		+
6	 (트라이플루오로아세테이트 염)	+++
7	 (포메이트 염)	+

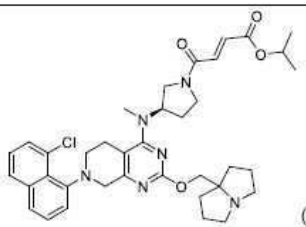
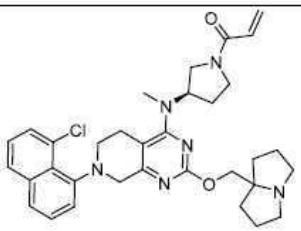
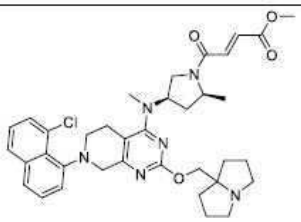
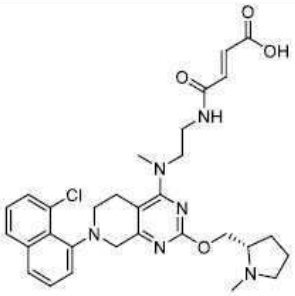
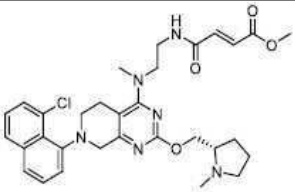
[4980]

8	 (포메이트 염)	++
9		++++
10	 (포메이트 염)	+++
11		+++
12		+

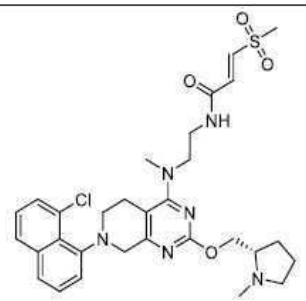
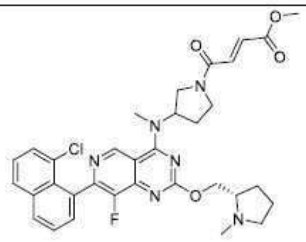
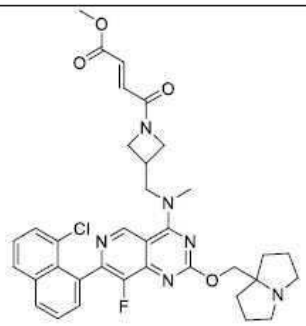
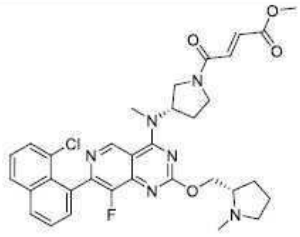
[4981]

13		+++
14		+
15		++++
16	 (포메이트 염)	+++
17		+++

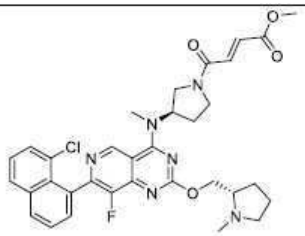
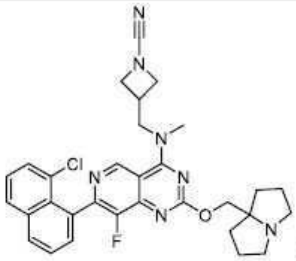
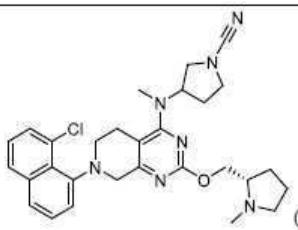
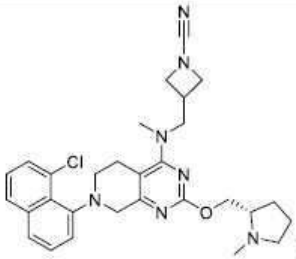
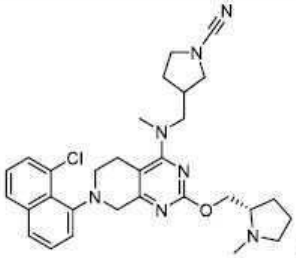
[4982]

18	 (포메이트 염)	++++
19		+++
20		+++
21		+
22	 (트라이플루오로아세테이트 염)	++

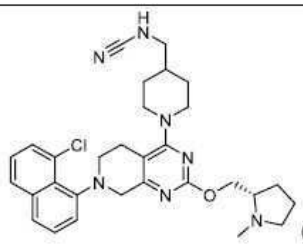
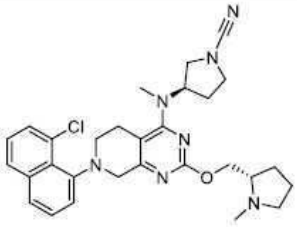
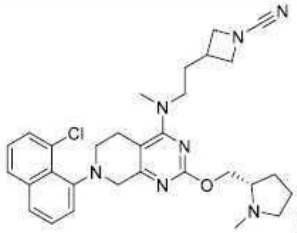
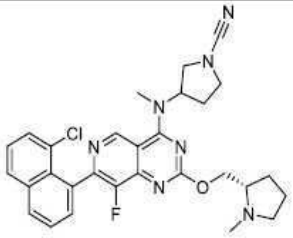
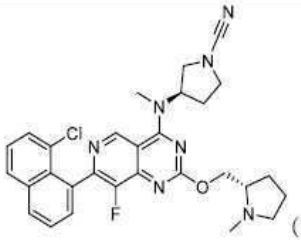
[4983]

23		+++
24		++++
25		++++
26		+

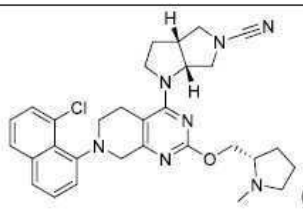
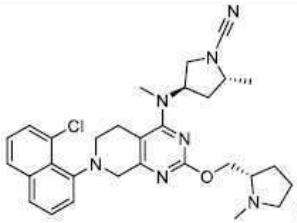
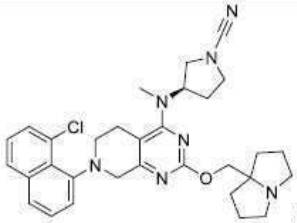
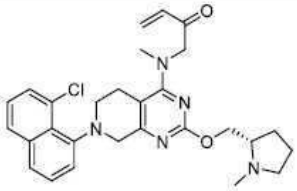
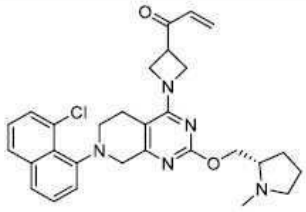
[4984]

27		++++
28	 (포메이트 염)	+++
29	 (포메이트 염)	++
30	 (포메이트 염)	+
31	 (포메이트 염)	+

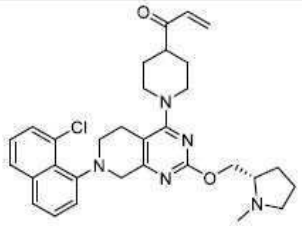
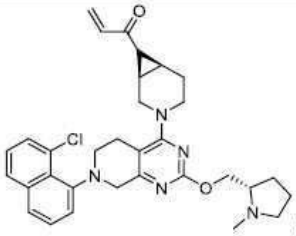
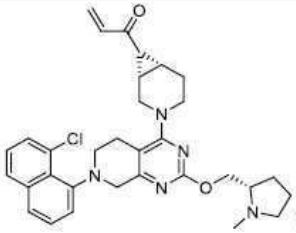
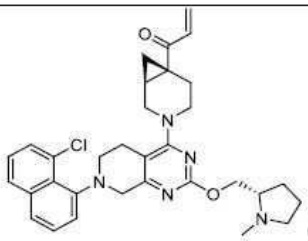
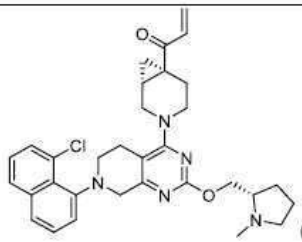
[4985]

32	 (포메이트 염)	+
33		++
34	 (포메이트 염)	++
35		+++
36	 (포메이트 염)	+++

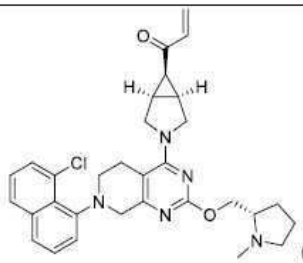
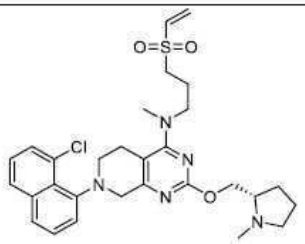
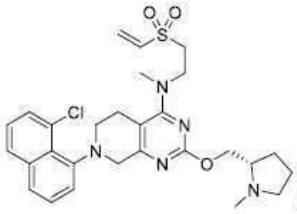
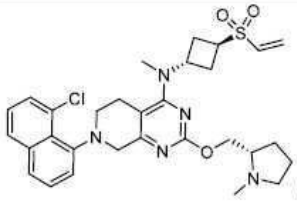
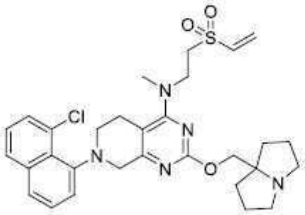
[4986]

37 옥타하이드로피롤로피롤에서 (및) 피롤리딘에서 (abs)	 (포메이트 염)	++
38	 (포메이트 염)	+
39	 (포메이트 염)	++
40		+++
41	 (트라이플루오로아세테이트 염)	+++

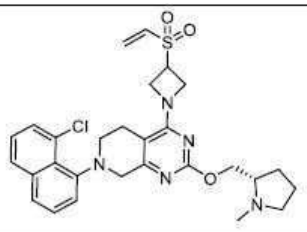
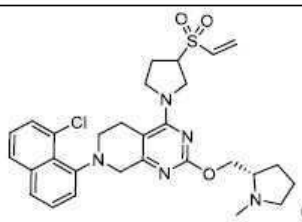
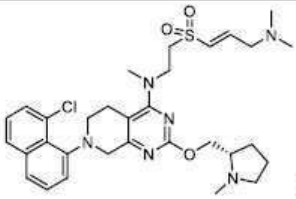
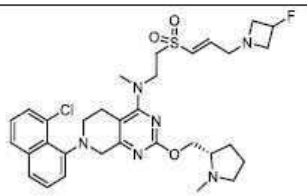
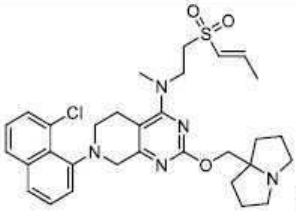
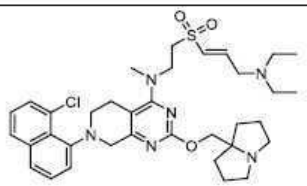
[4987]

42	 (트라이플루오로아세테이트 염)	+++
43 (또는) 접합 피페리딘 (*abs*) 피롤리딘	 (포메이트 염)	+++
43 (또는) 접합 피페리딘 (*abs*) 피롤리딘	 (포메이트 염)	++
44 (또는) 접합 피페리딘 (*abs*) 피롤리딘	 (포메이트 염)	++++
44 (또는) 접합 피페리딘 (*abs*) 피롤리딘	 (포메이트 염)	+++

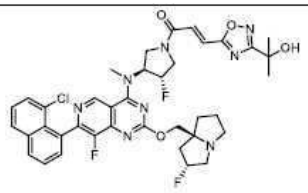
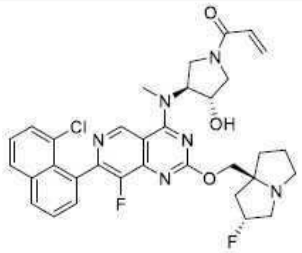
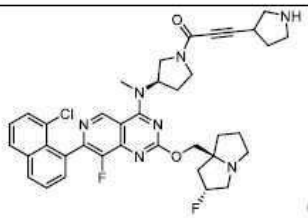
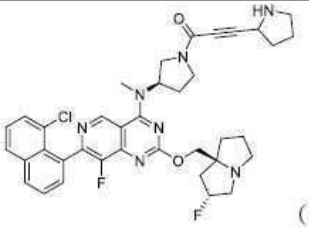
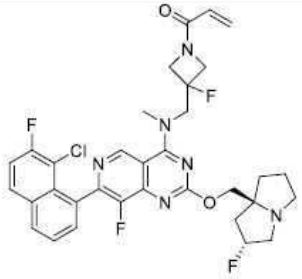
[4988]

45	 (포메이트 염)	+++
46	 (트라이플루오로아세테이트 염)	+
47	 (포메이트 염)	+++
48	 (포메이트 염)	++
49	 (포메이트 염)	++++

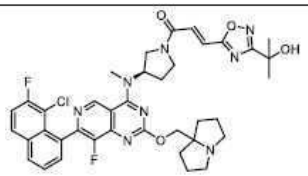
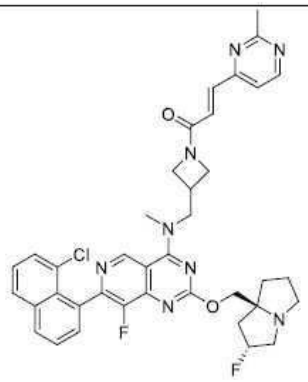
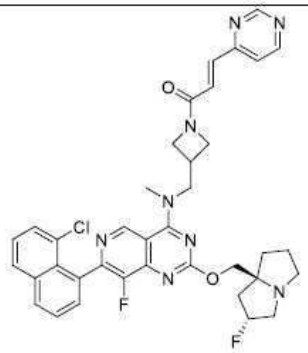
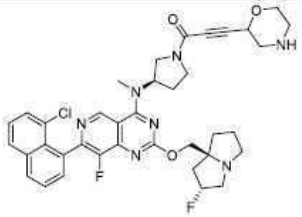
[4989]

50		+
51	 (포메이트 염)	+
52	 (포메이트 염)	+++
53		++
54	 (포메이트 염)	++
55		++++

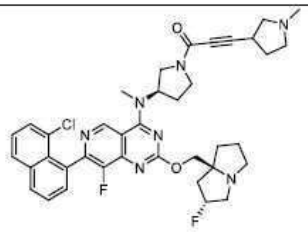
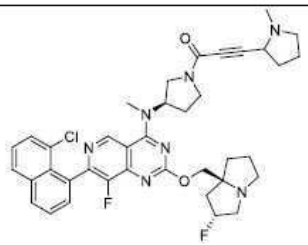
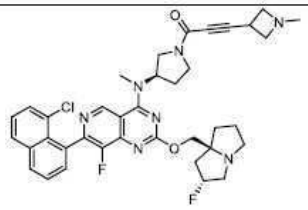
[4990]

56		+++
57		++
58	 (포메이트 염)	+++
59	 (포메이트 염)	++++
60		++

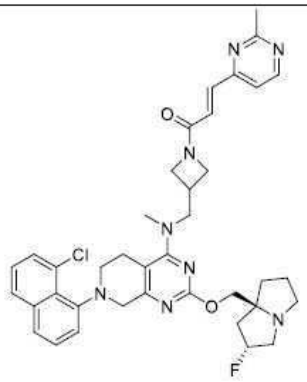
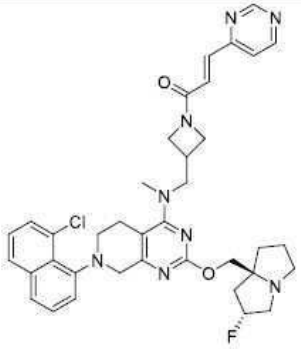
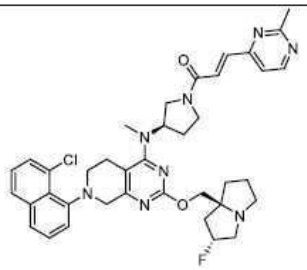
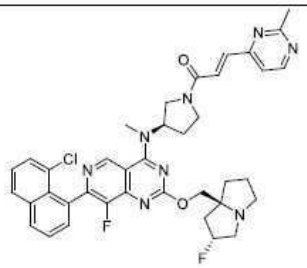
[4991]

61		+++
62		+++
63		+++
64		++++

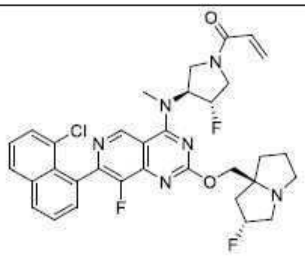
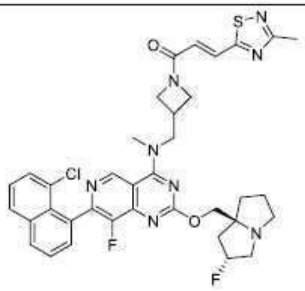
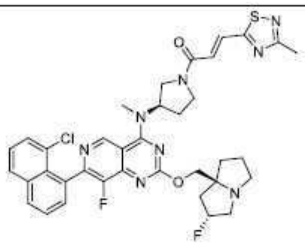
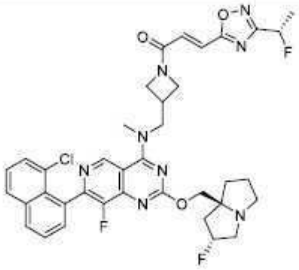
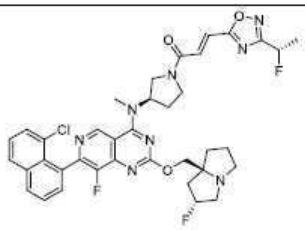
[4992]

65		+++
66		+++
67		+++
68	 (포메이트 염)	+++

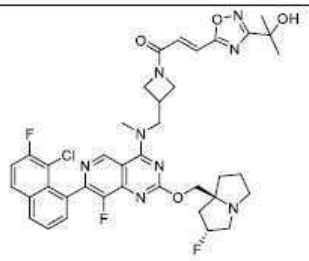
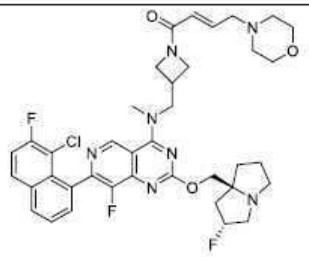
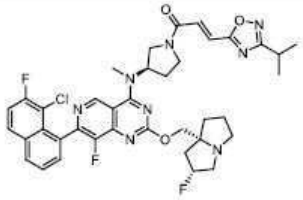
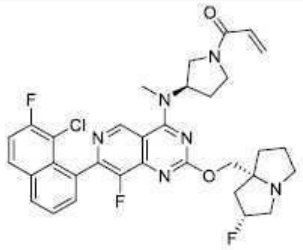
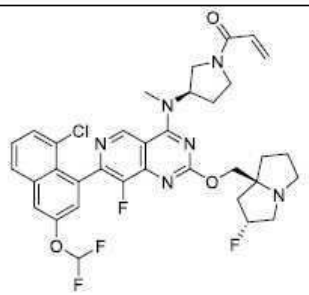
[4993]

69		++
70		+++
71		+
72		++

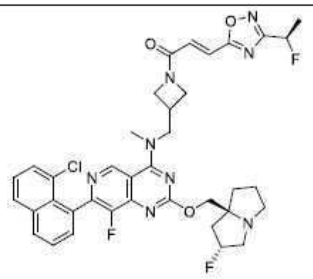
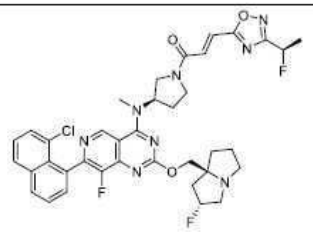
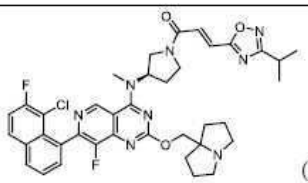
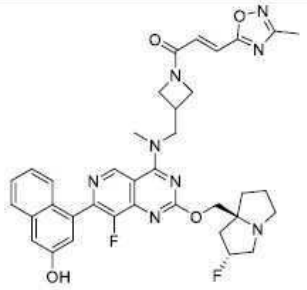
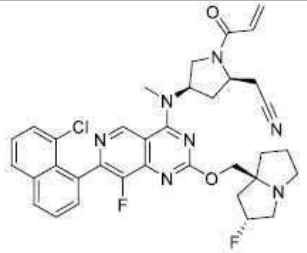
[4994]

73		+++
74		++
75		+++
76		++++
77		++++

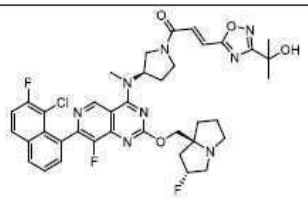
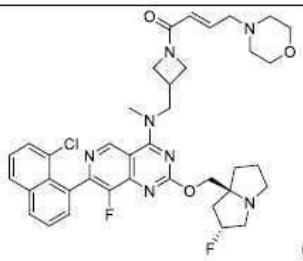
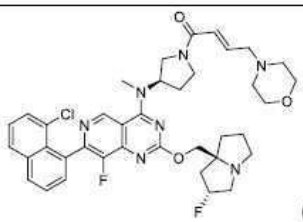
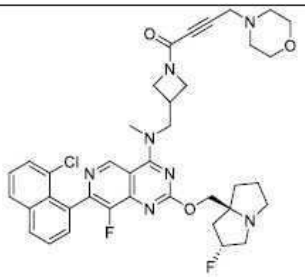
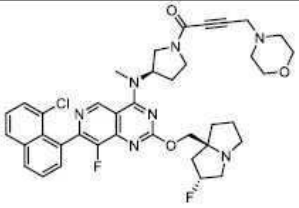
[4995]

78		++++
79		+++
80		+++
81		+++
82		+

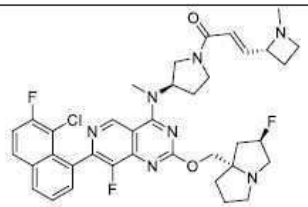
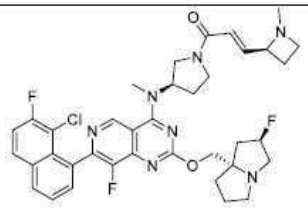
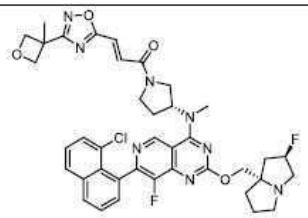
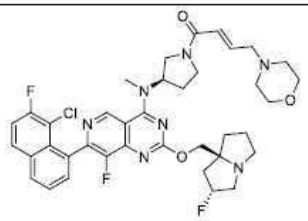
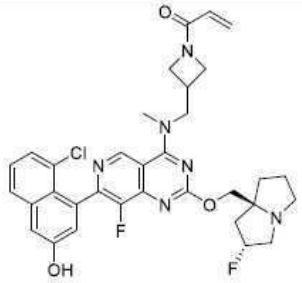
[4996]

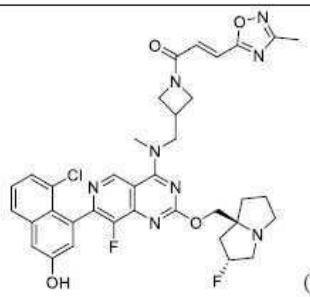
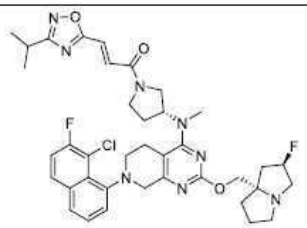
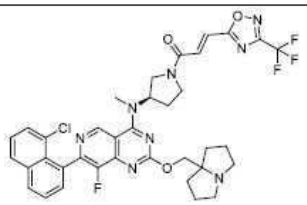
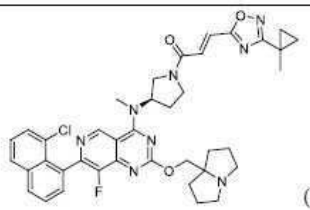
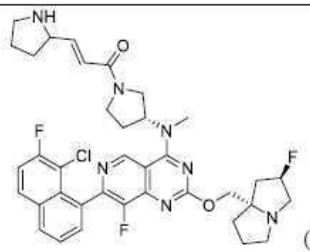
83		++++
84		++++
85	 (포메이트 염)	++++
86		++++
87		++

[4997]

88		++++
89	 (포메이트 염)	+++
90	 (포메이트 염)	+++
91		++
92		+

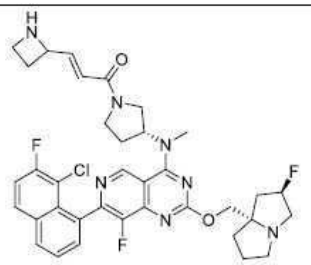
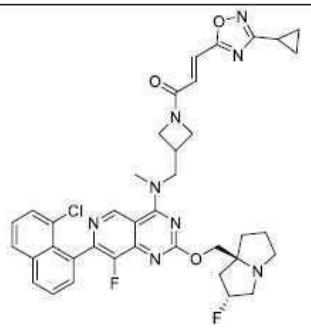
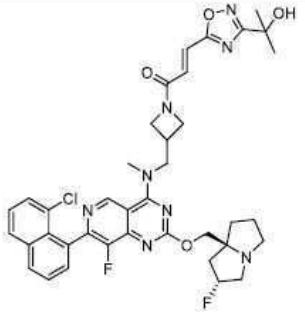
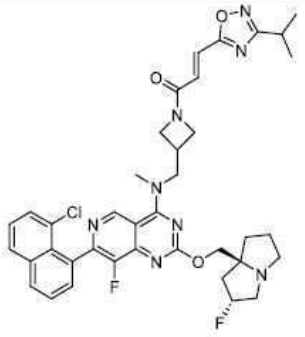
[4998]

93		+++
94		+++
95		++++
96		++
97		++++

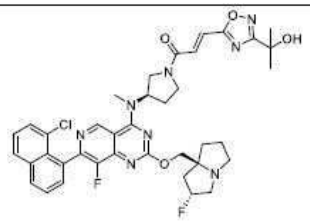
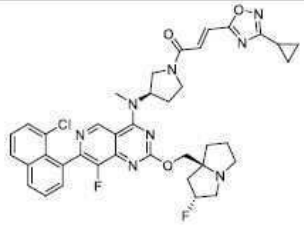
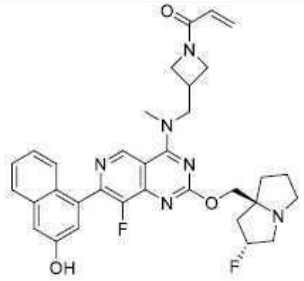
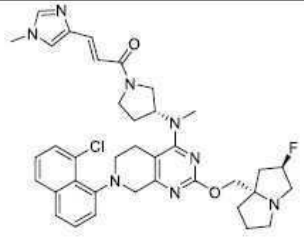
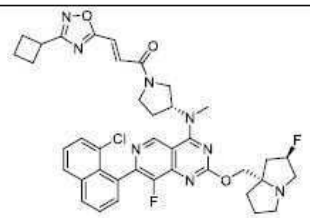
98	 (포메이트 염)	++++
99		+++
100		++++
101	 (포메이트 염)	++++
102	 (포메이트 염)	+++

[4999]

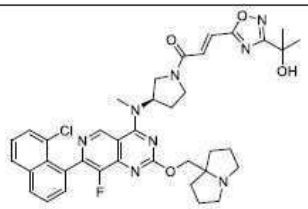
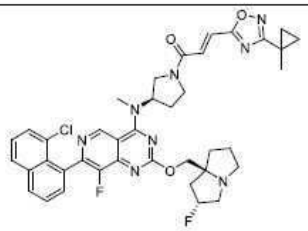
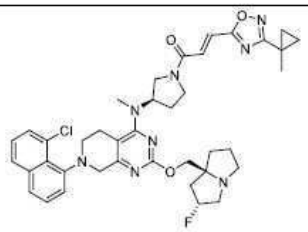
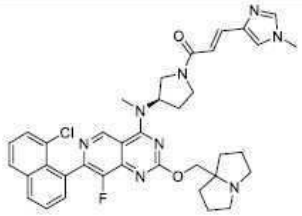
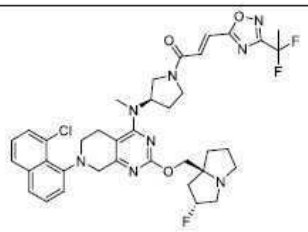
[5000]

103		+++
104		++
105		++++
106		+++

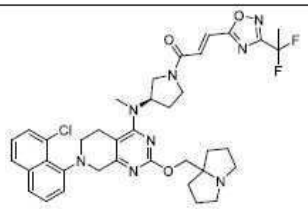
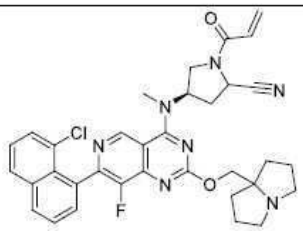
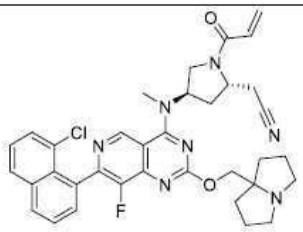
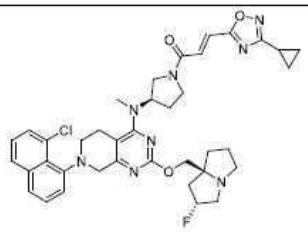
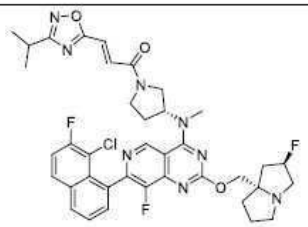
[5001]

107		++++
108		++++
109		+++
110		+
111		+++

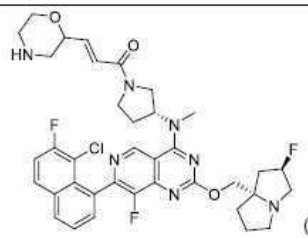
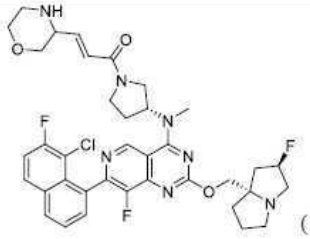
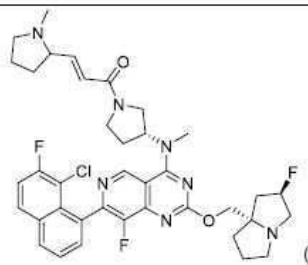
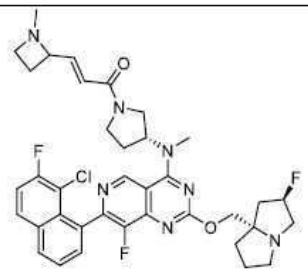
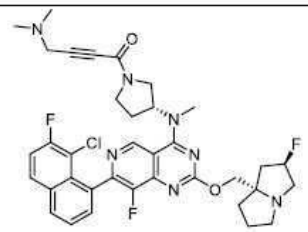
[5002]

112		++++
113		+++
114		+++
115		+
116		++++

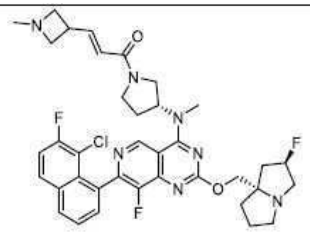
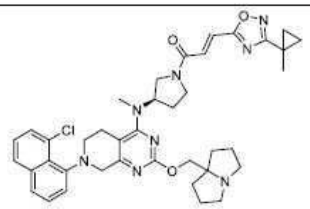
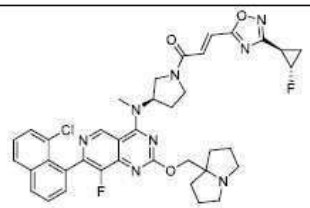
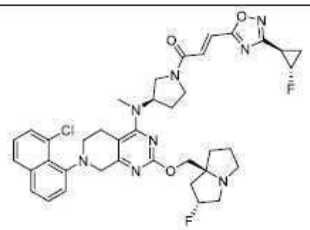
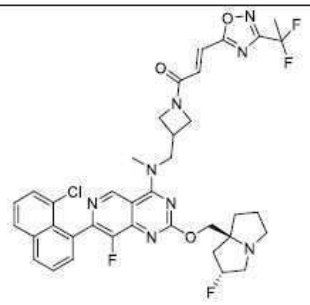
[5003]

117		++++
118		+++
119		++
120		+++
121		++++

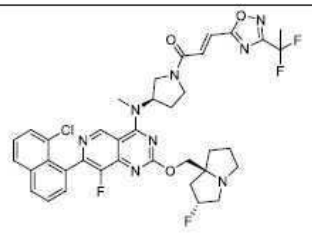
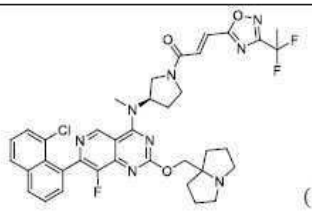
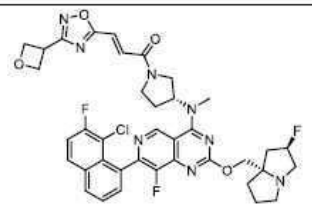
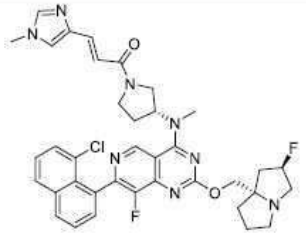
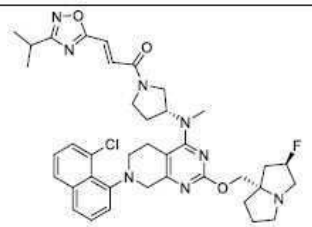
[5004]

122	 (포메이트 염)	++
123	 (포메이트 염)	++
124	 (포메이트 염)	+++
125		++++
126		++++

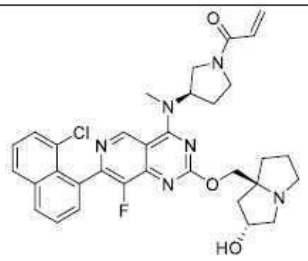
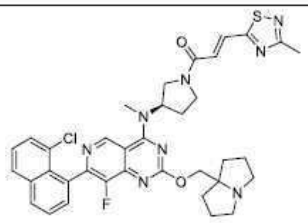
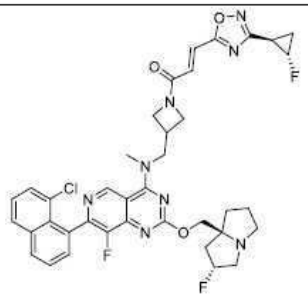
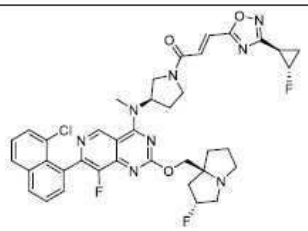
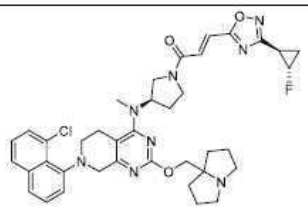
[5005]

127		++
128		++
129		+++
130		+++
131		++++

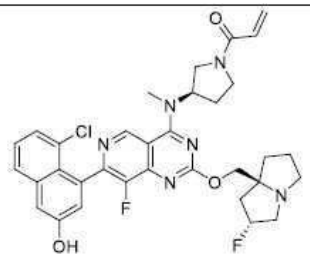
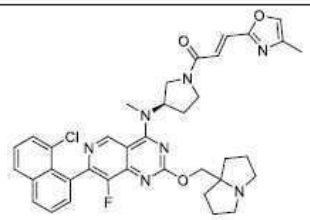
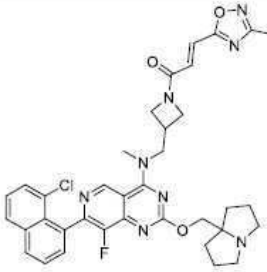
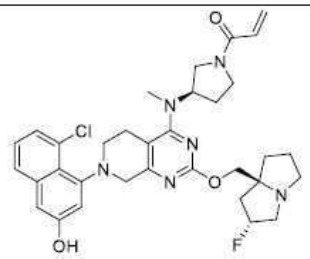
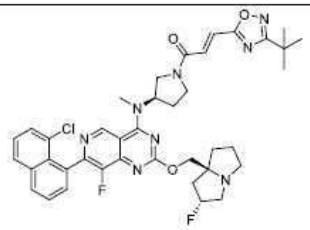
[5006]

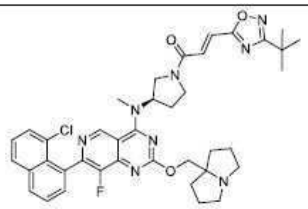
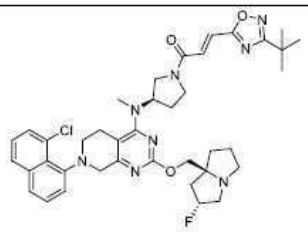
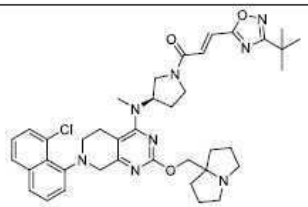
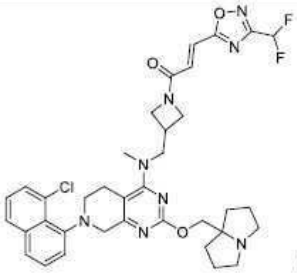
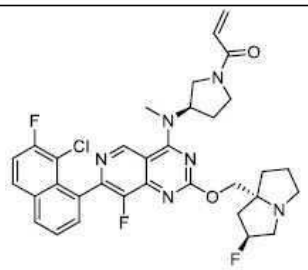
132		++++
133	 (포메이트 염)	++++
134		++++
135		++
136		+++

[5007]

137		+++
138		+++
139		+++
140		+++
141		+++

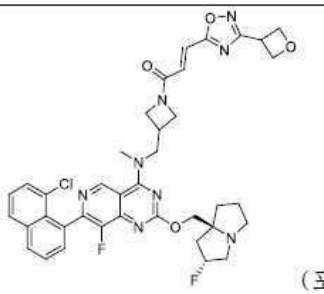
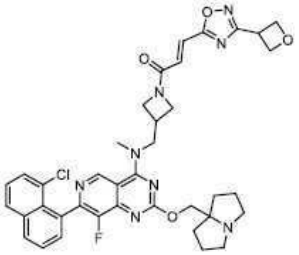
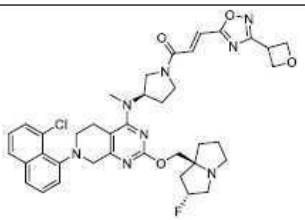
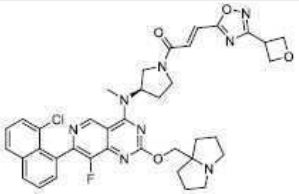
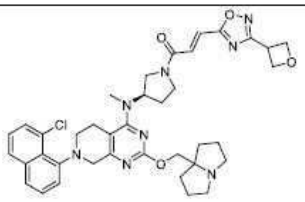
[5008]

142		++++
143		++
144	 (포메이트 염)	++++
145		++++
146		+++

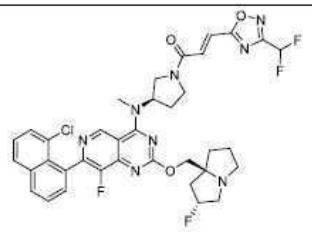
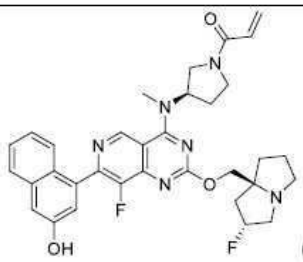
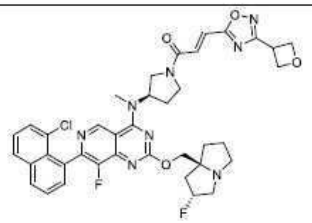
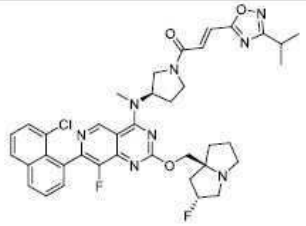
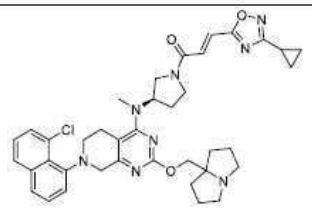
147		+++
148		++
149		+++
150	 (포메이트 염)	++++
151		+

[5009]

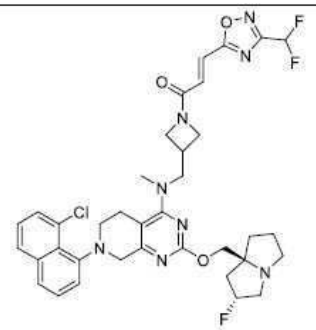
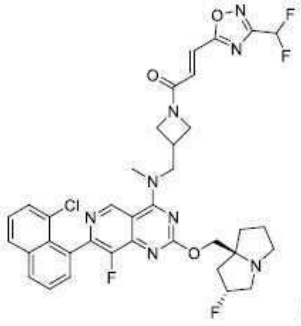
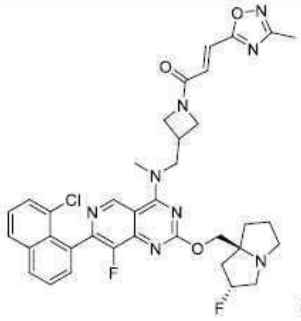
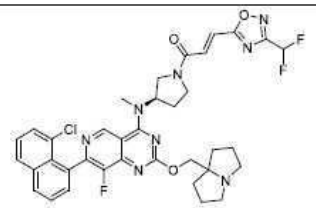
[5010]

152	 (포메이트 염)	++++
153		+++
154		++++
155		++++
156		+++

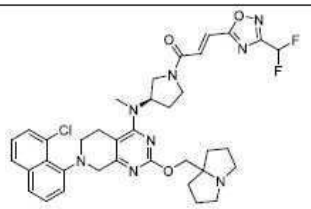
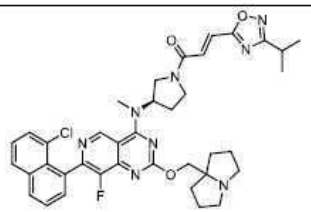
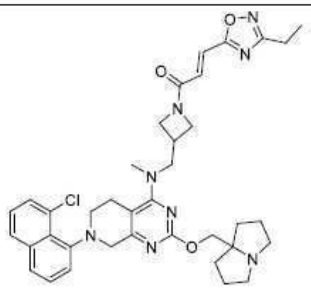
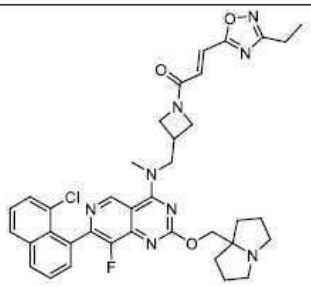
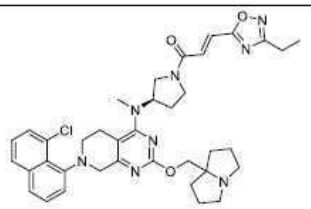
[5011]

157		++++
158	 (포메이트 염)	++++
159		++++
160		++++
161		+++

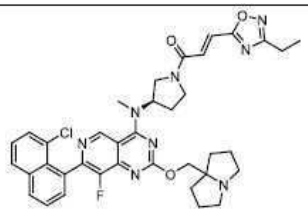
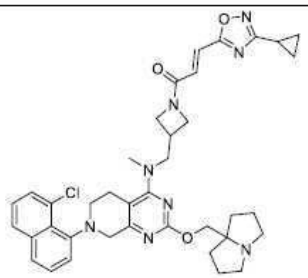
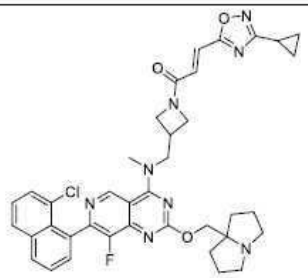
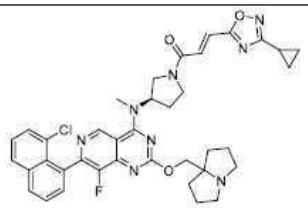
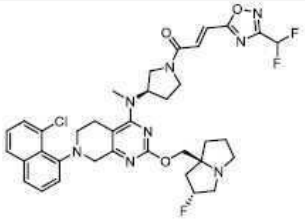
[5012]

162		++++
163	 (포메이트 염)	++++
164	 (포메이트 염)	+++
165		++++

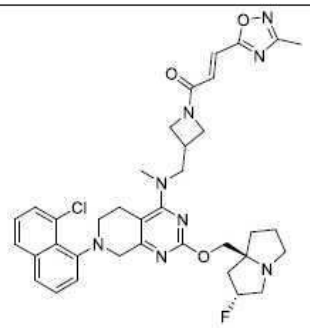
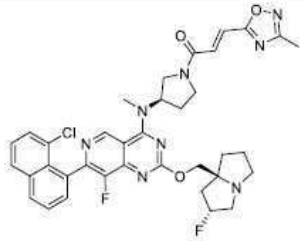
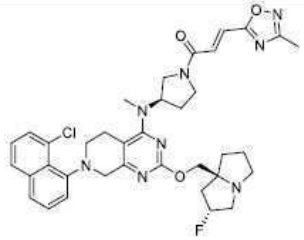
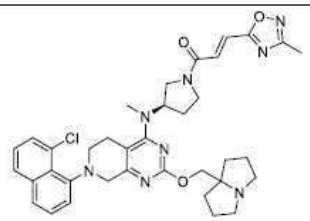
[5013]

166		+++
167		++++
168		+++
169		+++
170		+++

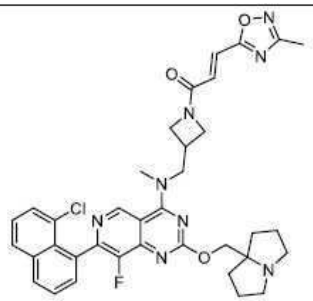
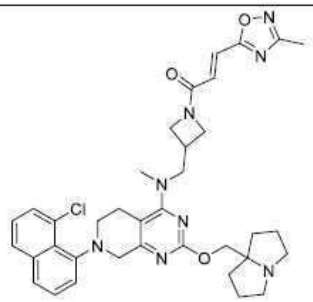
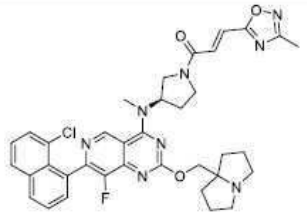
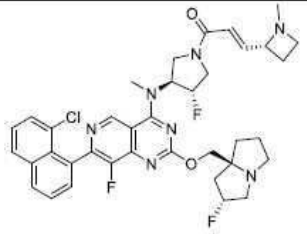
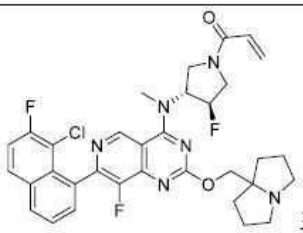
[5014]

171		+++
172		+++
173		+++
174		++++
175		++++

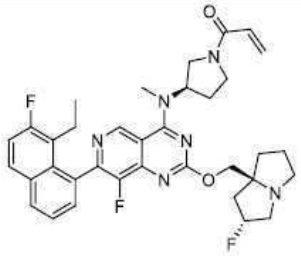
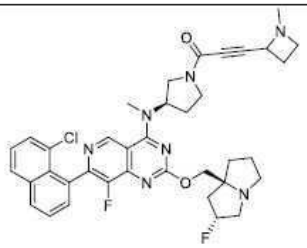
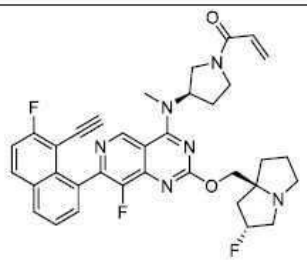
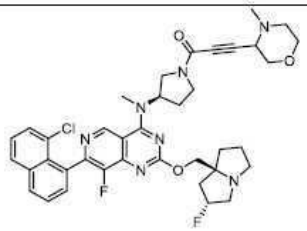
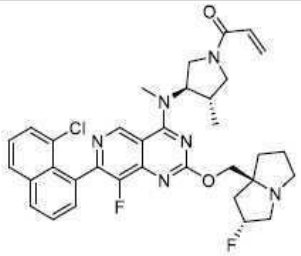
[5015]

176		++++
177		+++
178		++++
179		+++

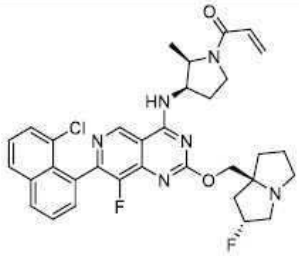
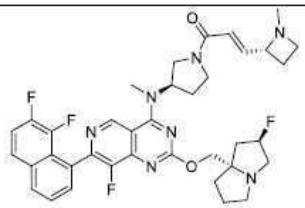
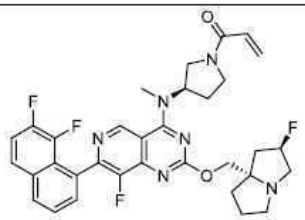
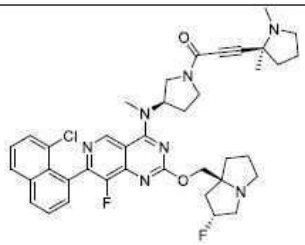
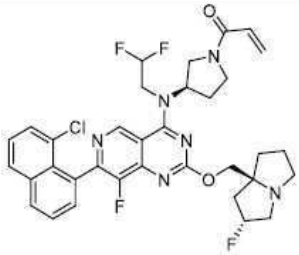
[5016]

180		+++
181		+++
182		++++
183		++++
184	 포메이트 염	+++

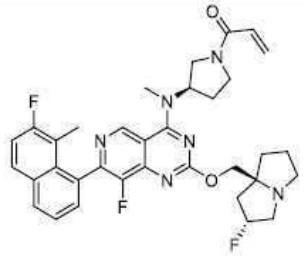
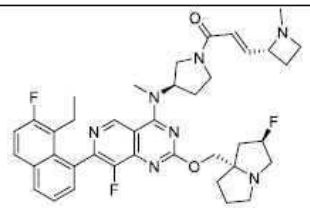
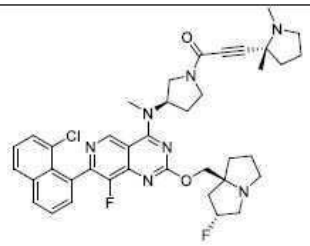
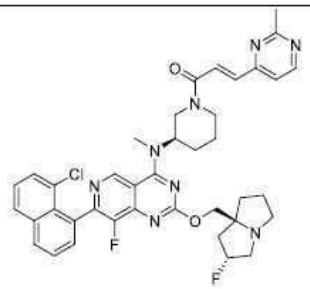
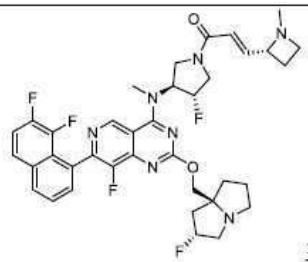
[5017]

185		++
186		++++
187		++++
188		++
189		++

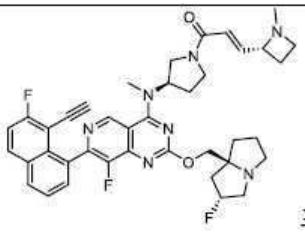
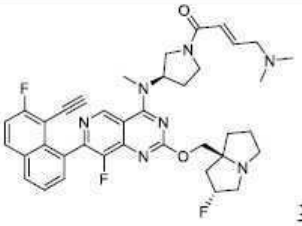
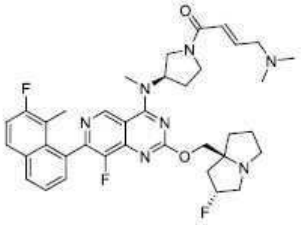
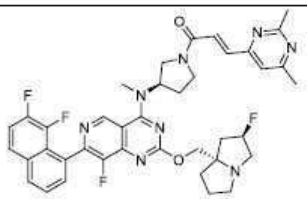
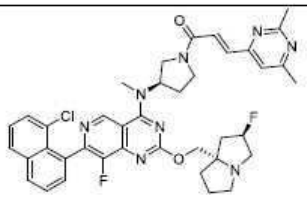
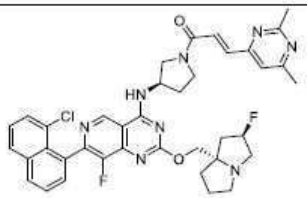
[5018]

190		++
191		++++
192		+++
193		+++
194		+++

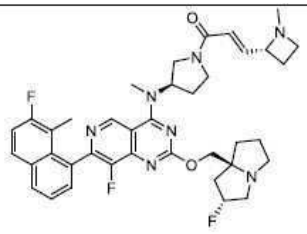
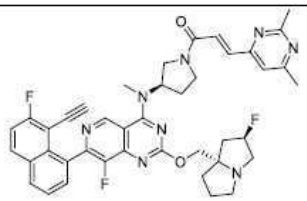
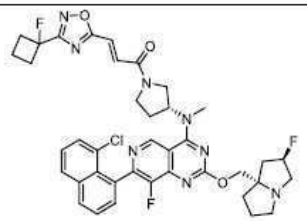
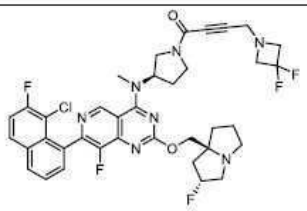
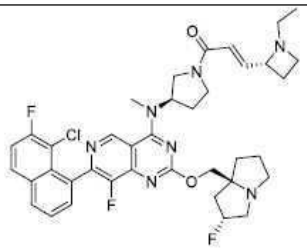
[5019]

195		+++
196		+++
197		+++
198		+
199	 포메이트 염	++++

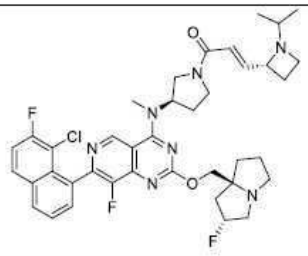
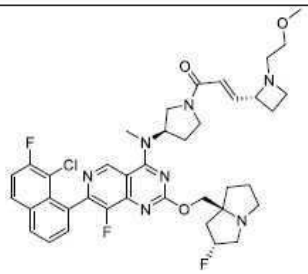
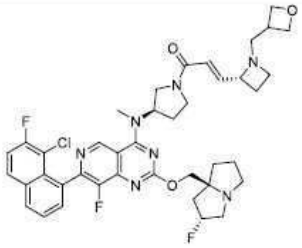
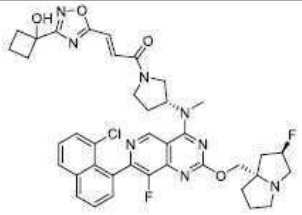
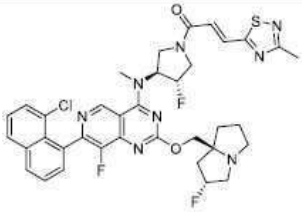
[5020]

200	 포메이트 염	++++
201	 포메이트 염	++++
202		+++
203		+++
204		++
205		++

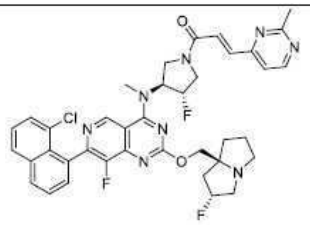
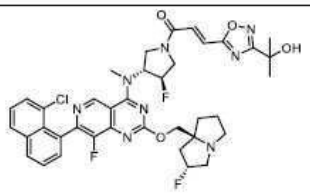
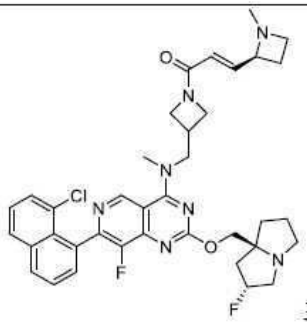
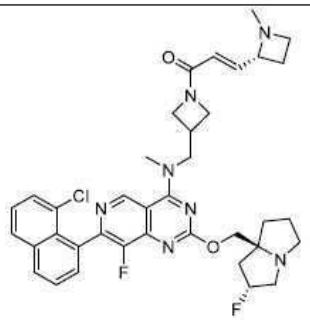
[5021]

206		+++
207		+++
208		++++
209		+++
210		++++

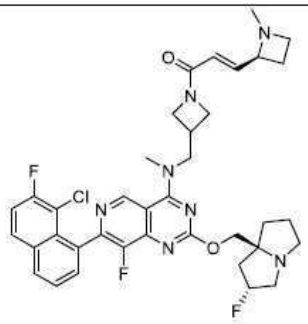
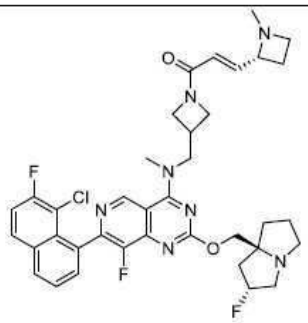
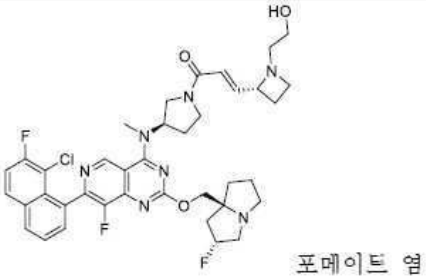
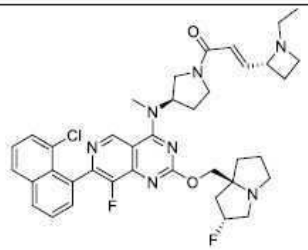
[5022]

211		+++
212		+++
213		+++
214		++++
215		++

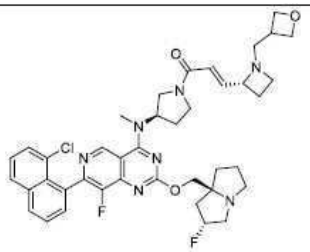
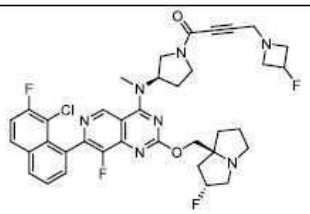
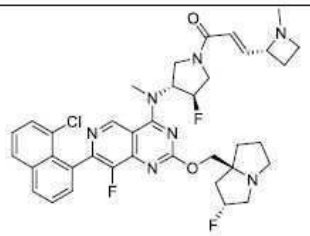
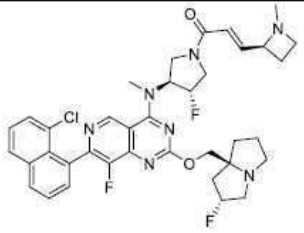
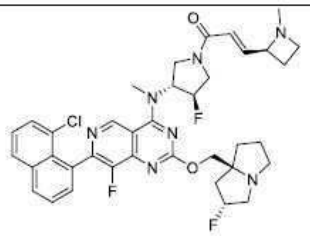
[5023]

216		++
217		+
218	 포메이트 염	+++
219		+++

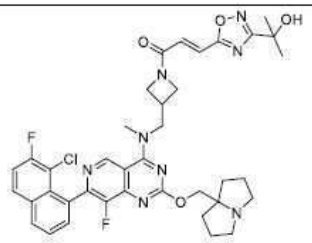
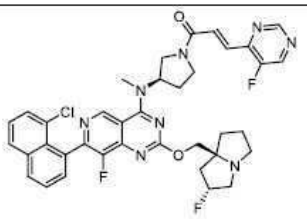
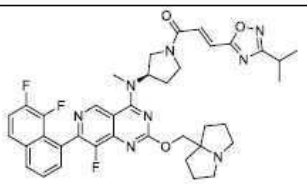
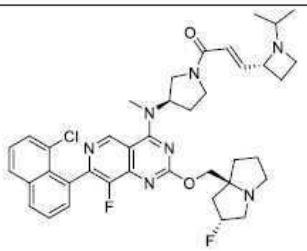
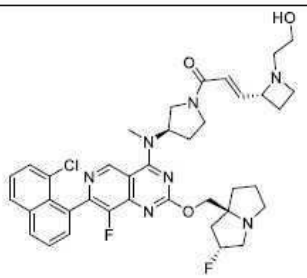
[5024]

220		++++
221		++++
222	 포메이트 염	++++
223		+++

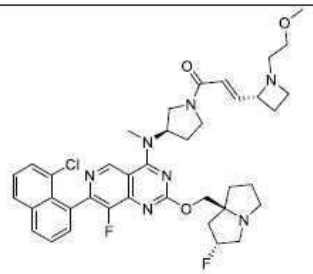
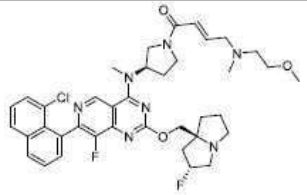
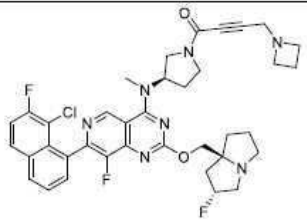
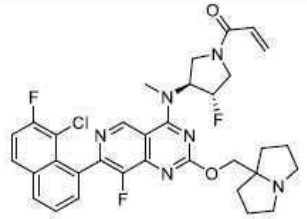
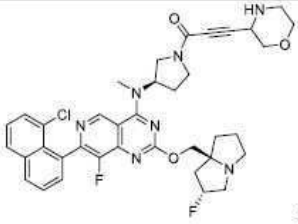
[5025]

224		+++
225		+++
226		++
227		+++
228		++

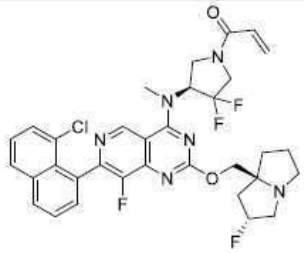
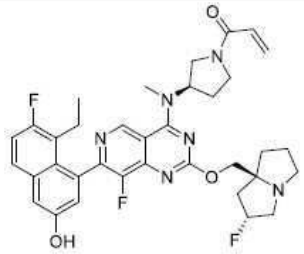
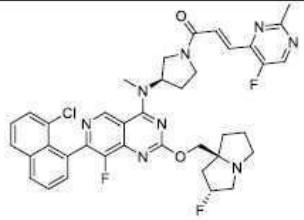
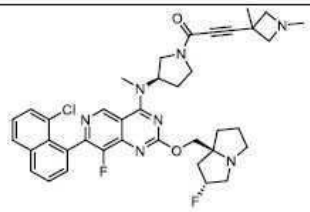
[5026]

229	 트라이플루오로아세테이트 염	++++
230		+++
231		++++
232		+++
233		+++

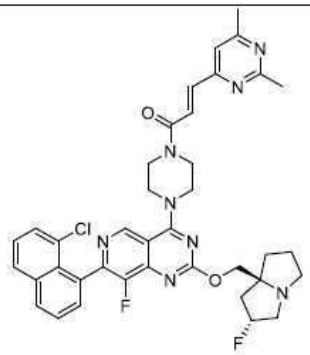
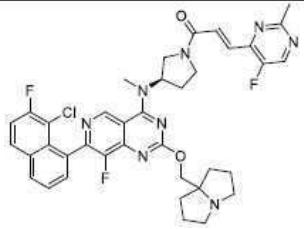
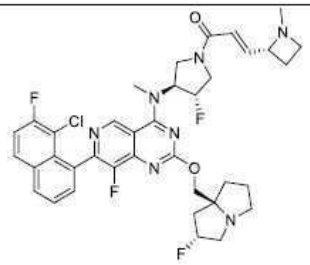
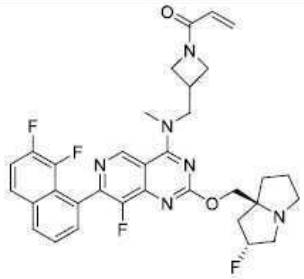
[5027]

234		+++
235		++++
236		++++
237		+++
238	 포메이트 염	+++

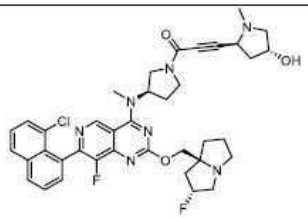
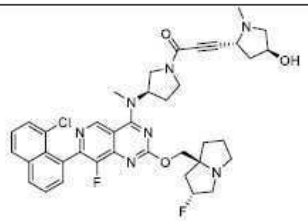
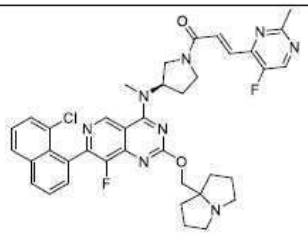
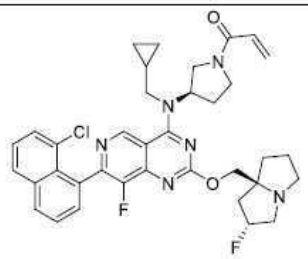
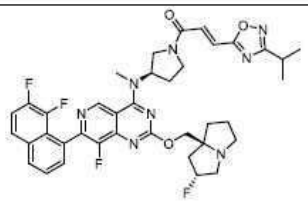
[5028]

239		+++
240	 트라이플루오로아세테이트 염	++++
241		++
242		++++

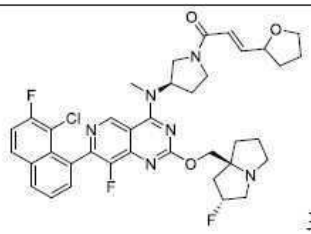
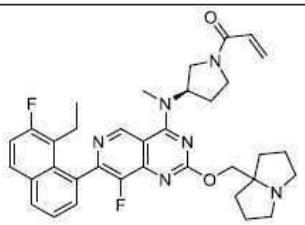
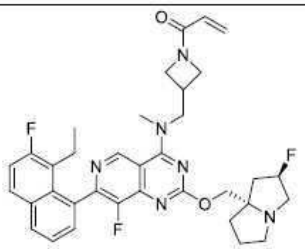
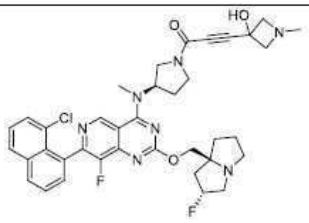
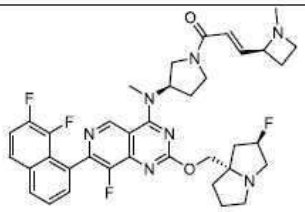
[5029]

243		++
244		++
245		++++
246		+++

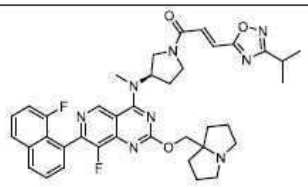
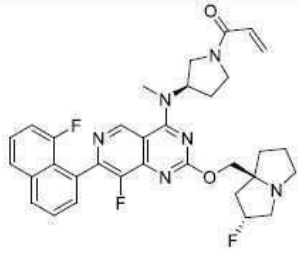
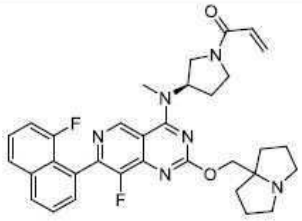
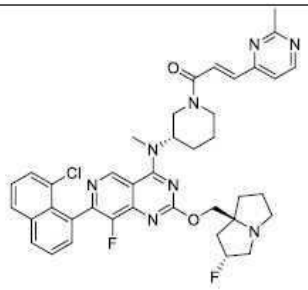
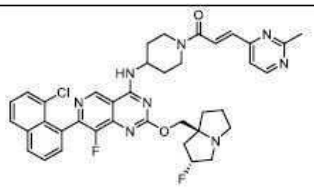
[5030]

247		++++
248		+++
249		+++
250		++
251		++++

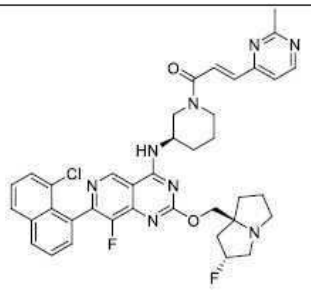
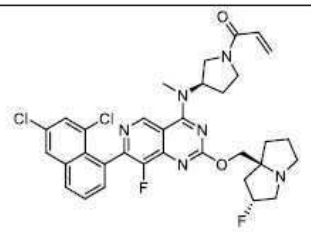
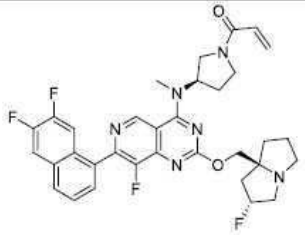
[5031]

252	 포메이트 염	++
253		++
254		+++
255		++++
256		+++

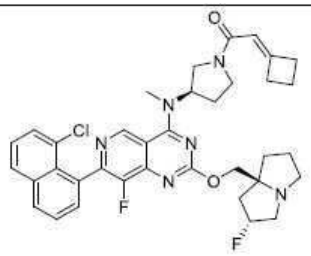
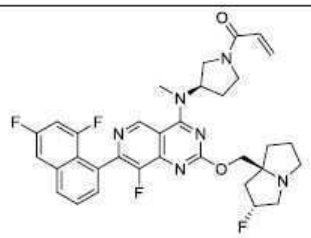
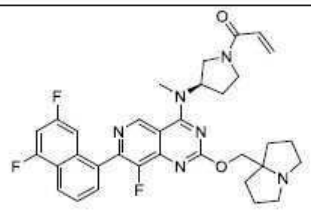
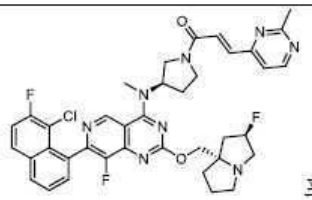
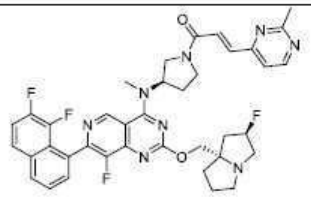
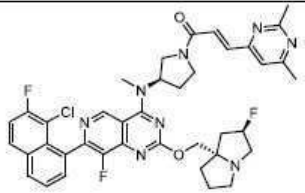
[5032]

257		++++
258		+++
259		++
260		++
261		+

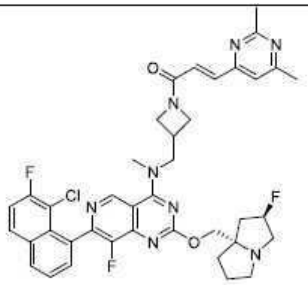
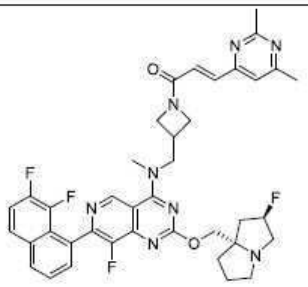
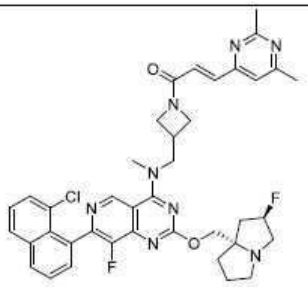
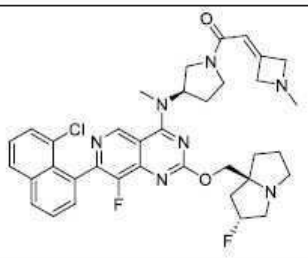
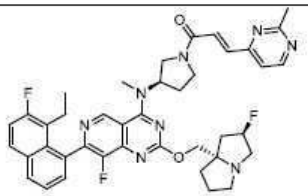
[5033]

262		++
263		+
264		++
265		+++
266		++

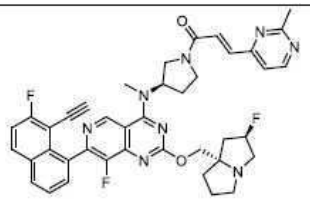
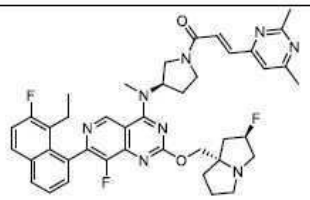
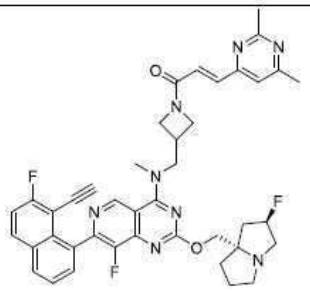
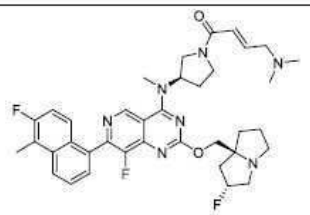
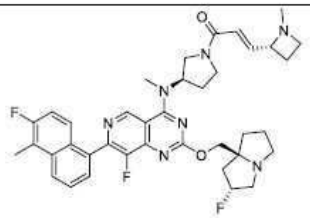
[5034]

267		++
268		++
269		++
270	 포메이트 염	+++
271		+++
272		+++

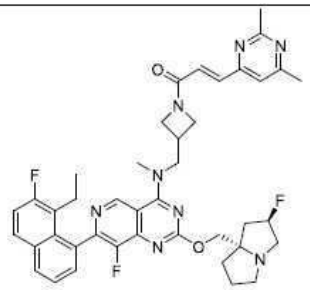
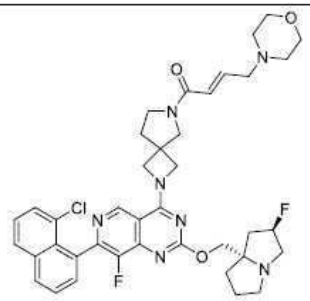
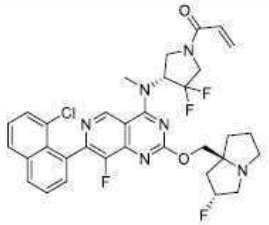
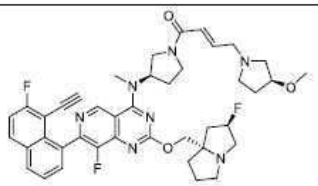
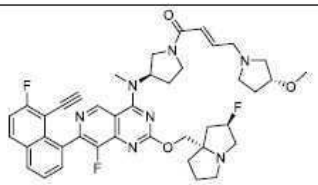
[5035]

273		++
274		+++
275		++
276		+++
277		++

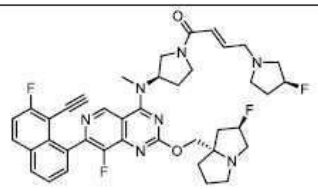
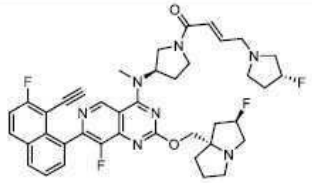
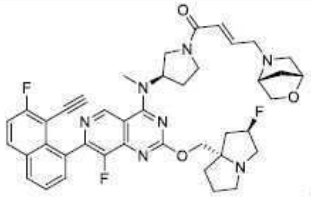
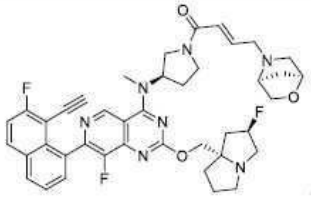
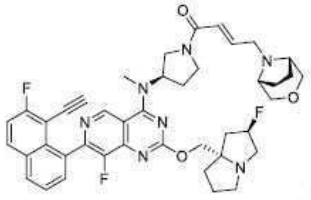
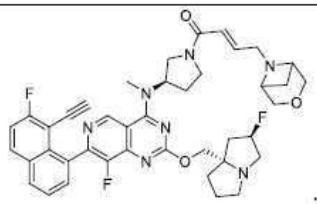
[5036]

278		+++
279		++
280		+++
281		++
282		++

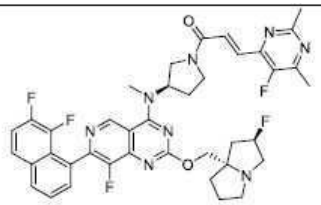
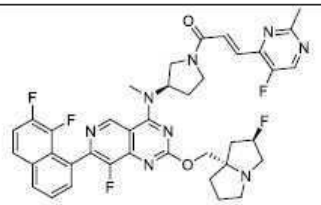
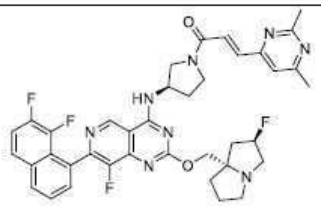
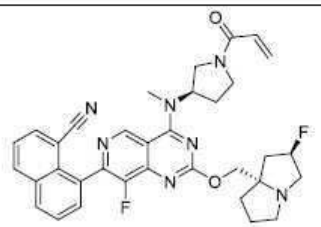
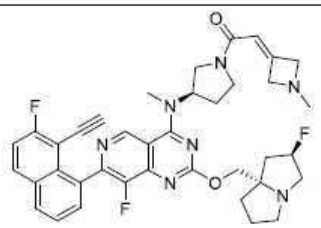
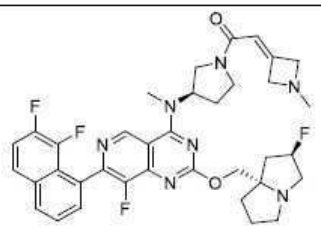
[5037]

283		++
284		
285		+
286		+++
287		+++

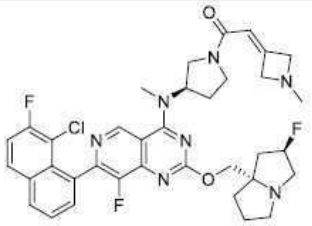
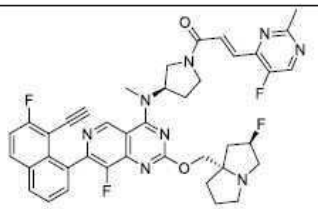
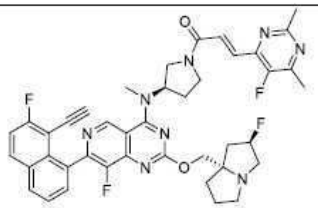
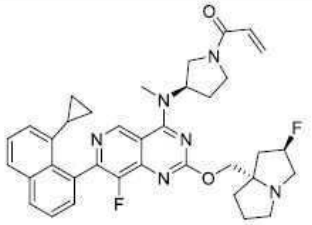
[5038]

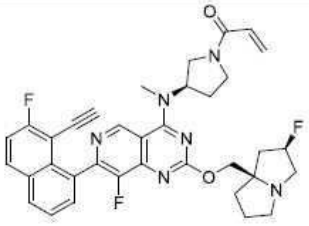
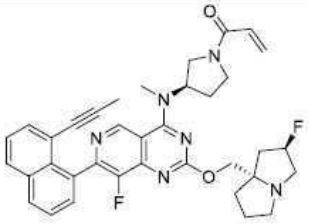
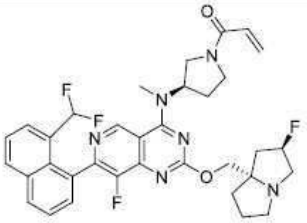
288		+++
289		+++
290		++++
291		++++
292		++++
293		++++

[5039]

294		++
295		+++
296		+++
297		++
298		++++
299		++++

[5040]

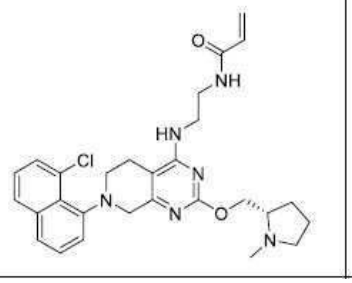
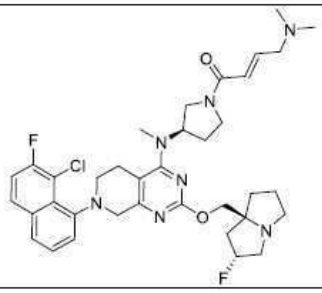
300		+++
301		+++
302		+++
303		++++
304		+

305		+++
306		+
307		+

[5041]

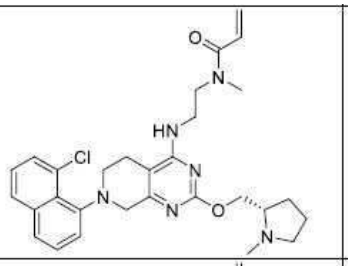
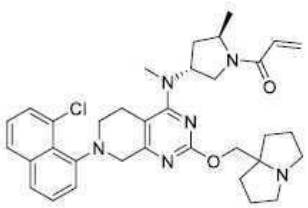
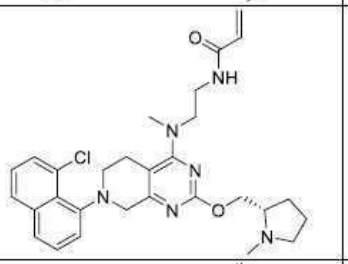
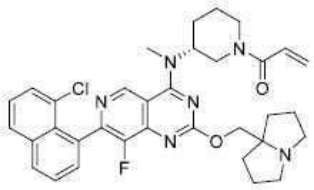
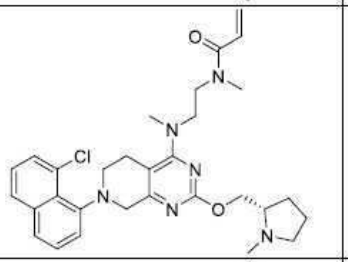
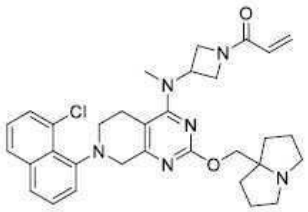
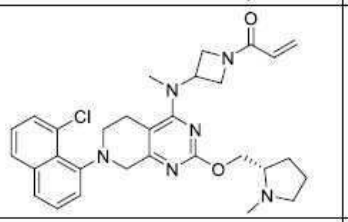
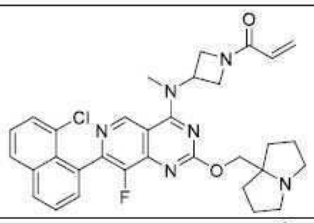
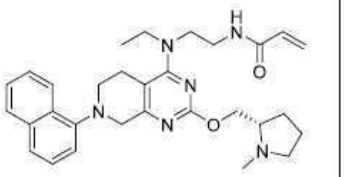
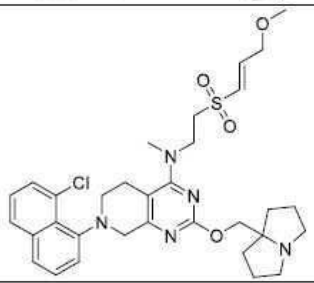
[5042] * ++++는 10 nM 미만이고, +++는 10 내지 100 nM 미만이고, ++는 100 내지 500 nM이고, +는 500 nM 이상이다.

[5043] [표 1a] 추가 예시적 화합물 - $KRAS^{G12C}$ 및 cRAF 결합의 억제

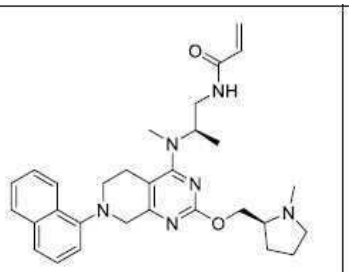
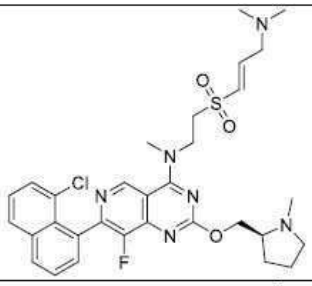
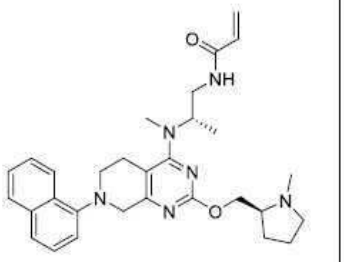
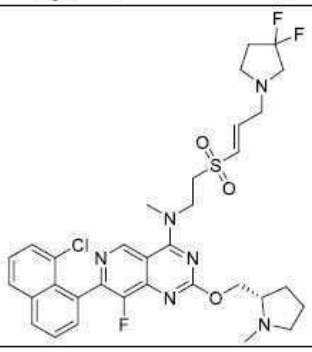
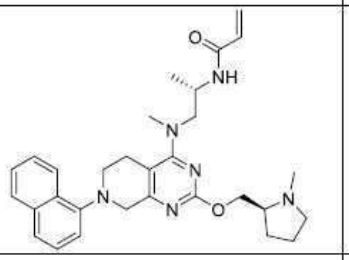
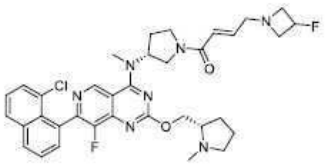
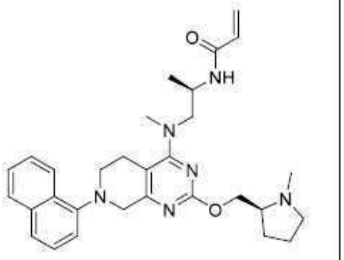
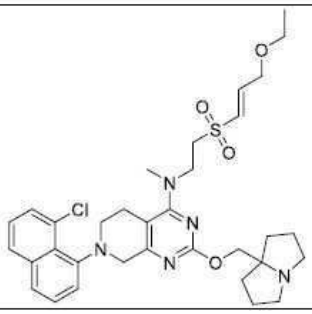
구조	RAF1 RBD IC50	구조	RAF1 RBD IC50
			+++

[5044]

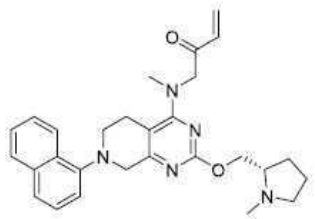
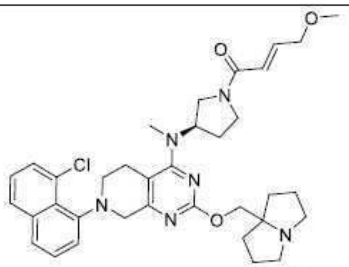
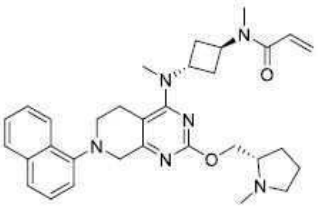
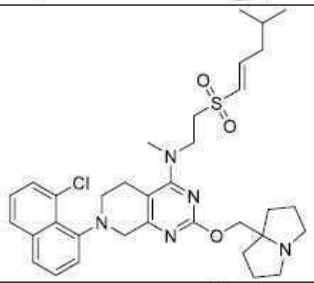
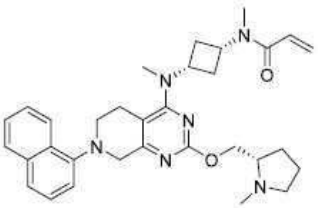
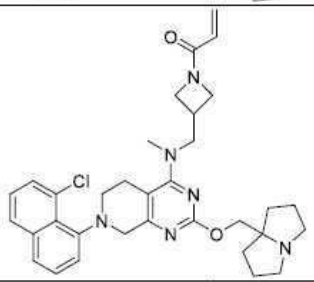
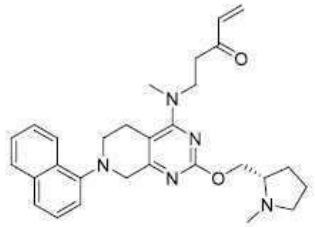
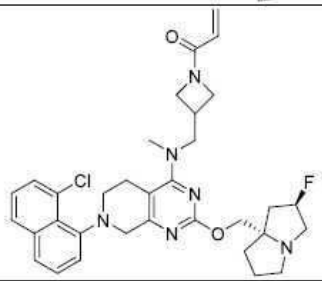
[5045]

			+
			+
			+
			+
			++

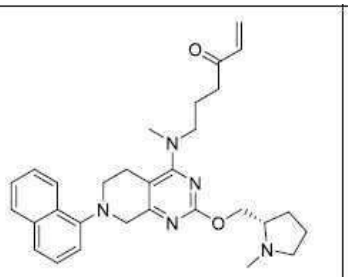
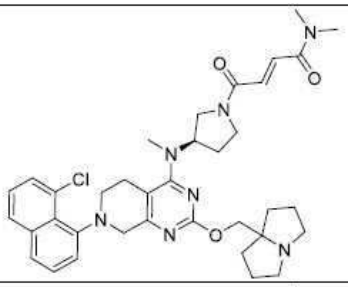
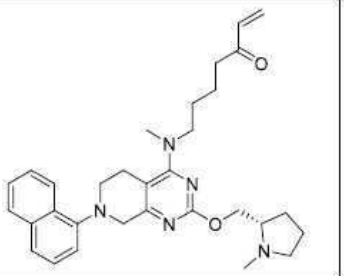
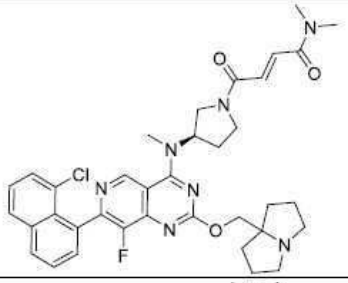
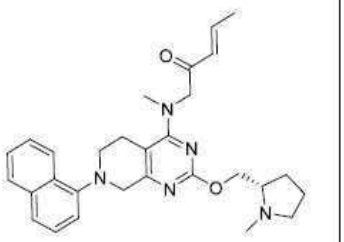
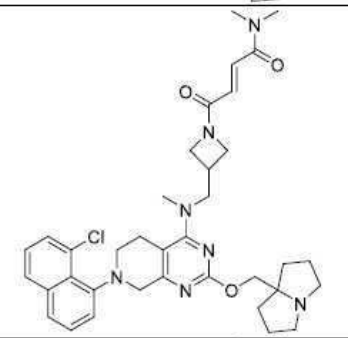
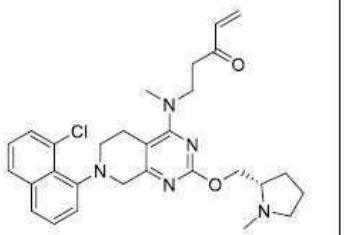
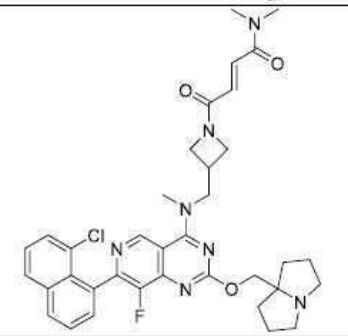
[5046]

			+++
			+
			+
			+

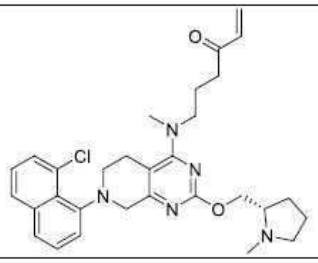
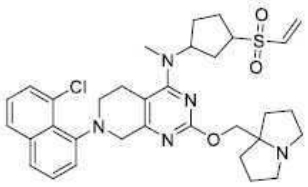
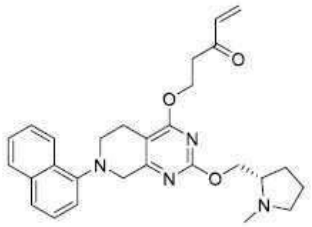
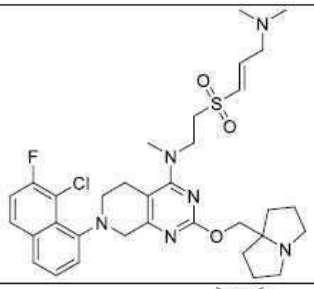
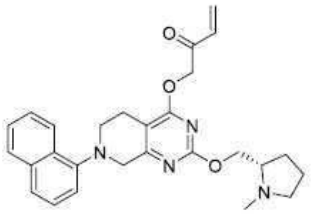
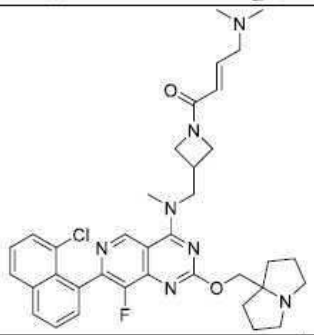
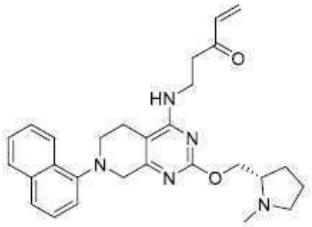
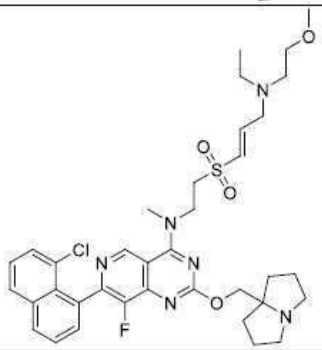
[5047]

	++		++
			+
			++
	+		++

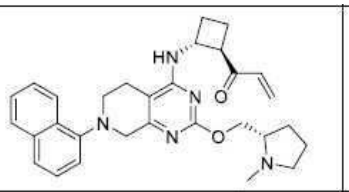
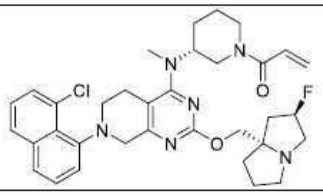
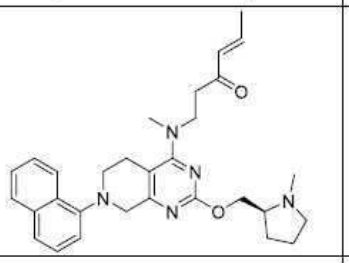
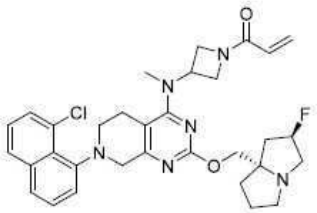
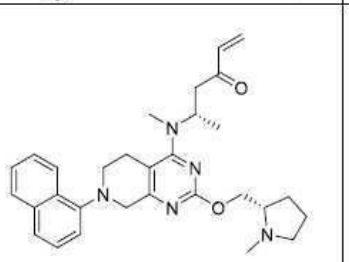
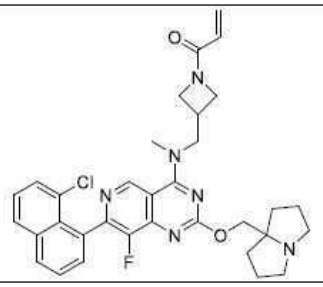
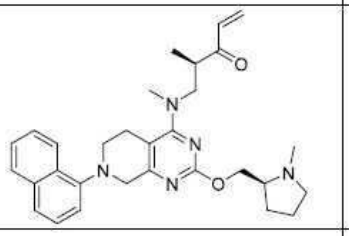
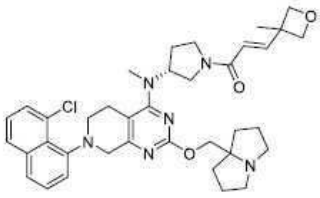
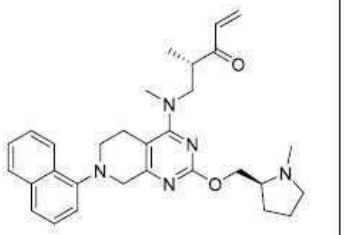
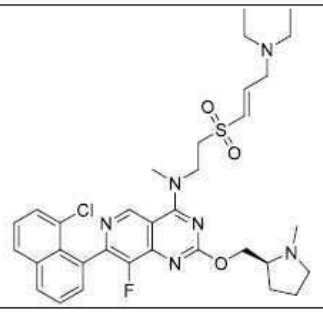
[5048]

	+		+
	++		+
	+		+
	+++		+

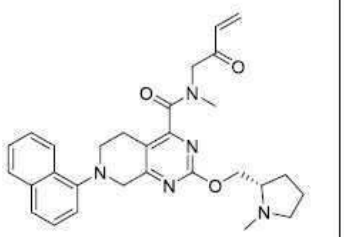
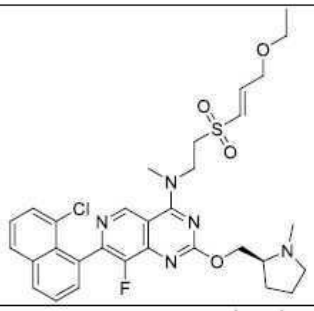
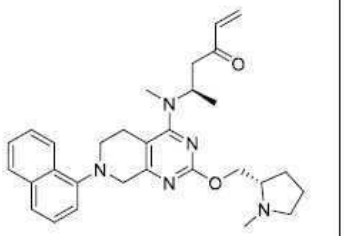
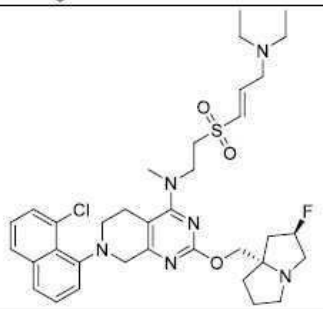
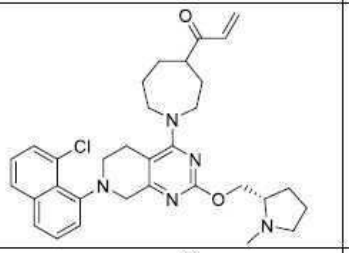
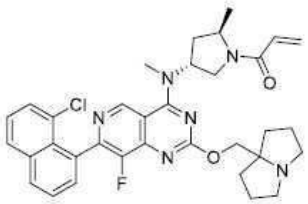
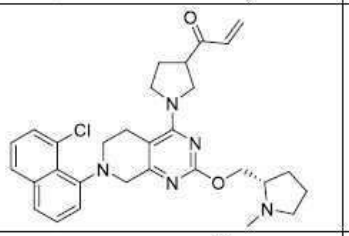
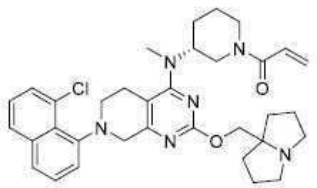
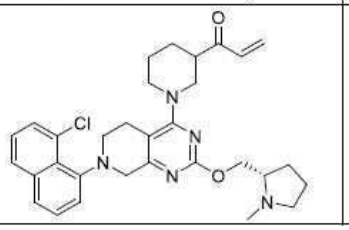
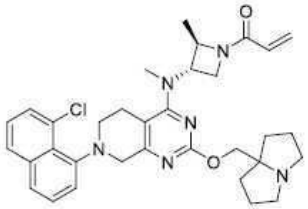
[5049]

	++++		+++
	+		++++
	+		+++
	+		+++

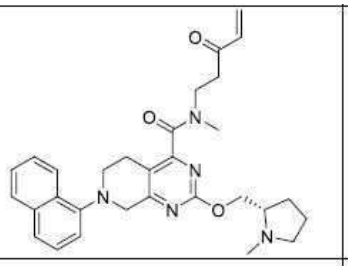
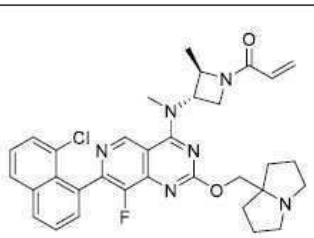
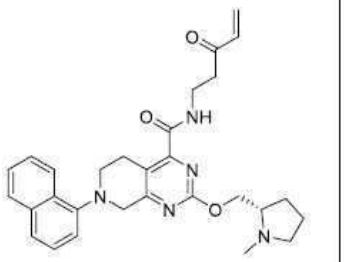
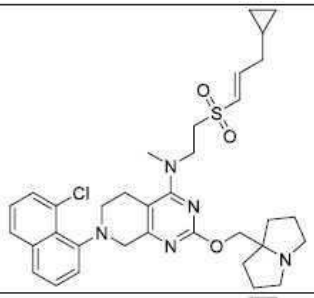
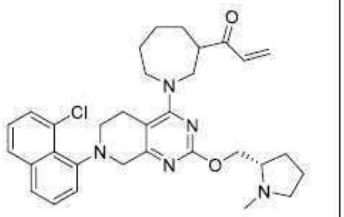
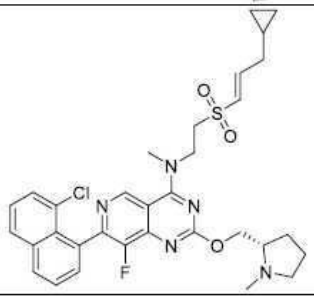
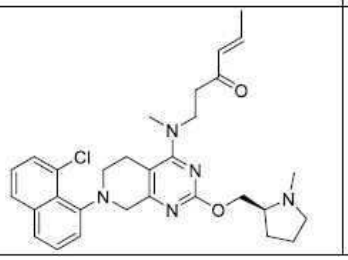
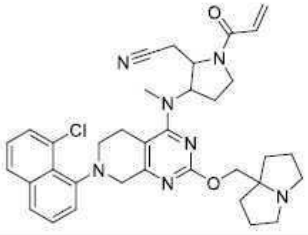
[5050]

	+		+
	+		+
	+		+++
	+		+
	+++		+++

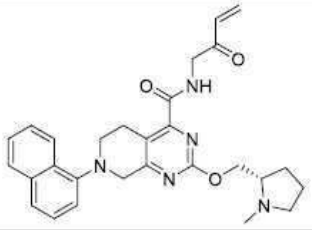
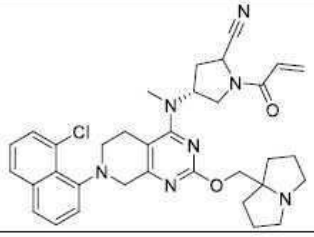
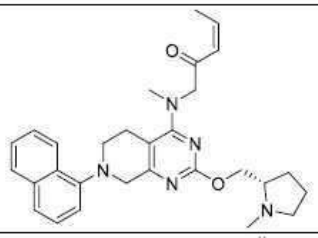
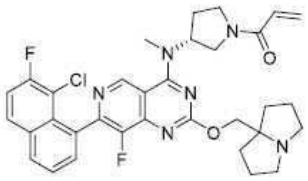
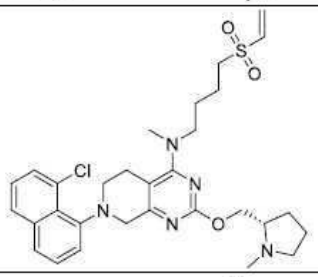
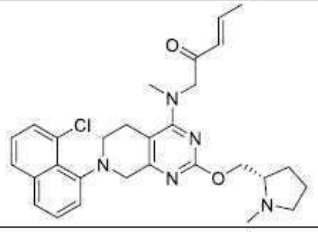
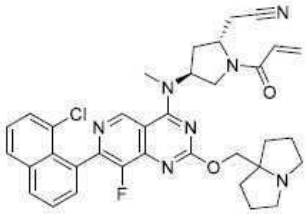
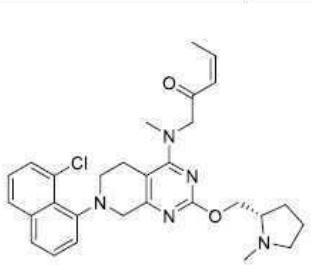
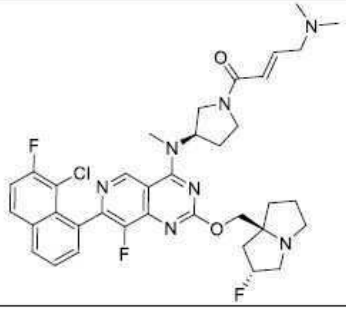
[5051]

			+
			++++
			+
			+
			+

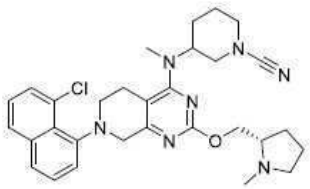
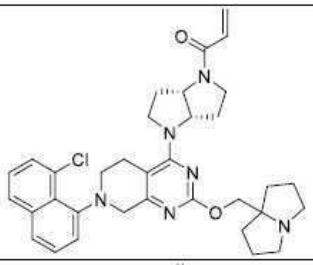
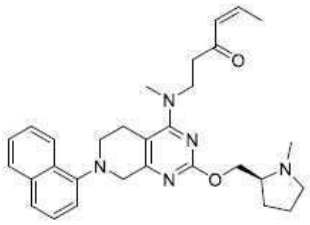
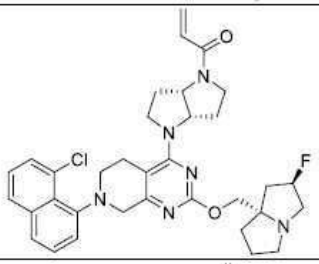
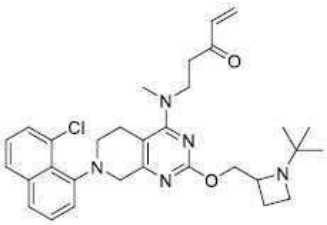
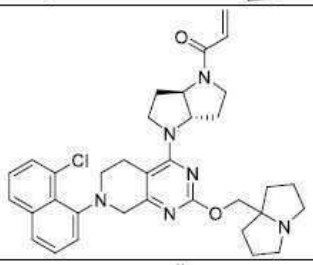
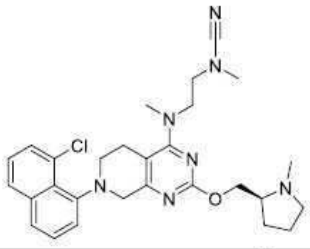
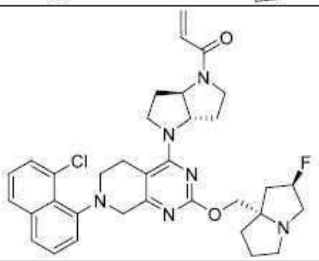
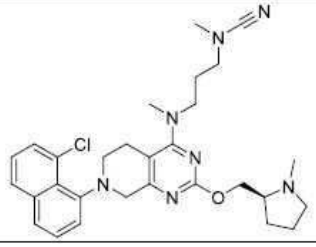
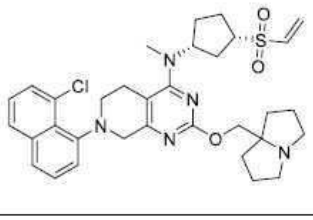
[5052]

			+
			+
			+
			+

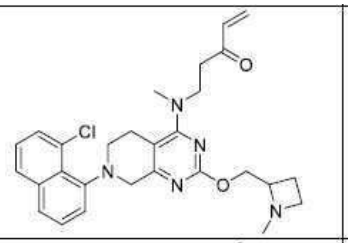
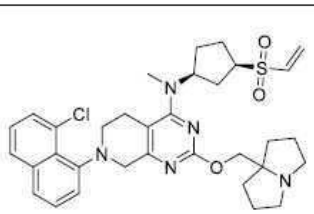
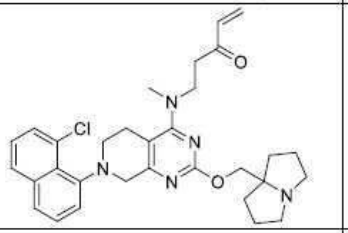
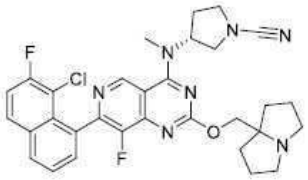
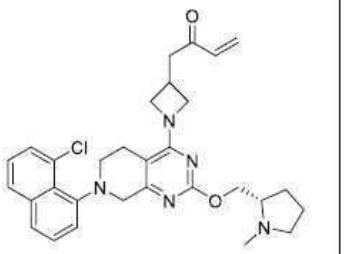
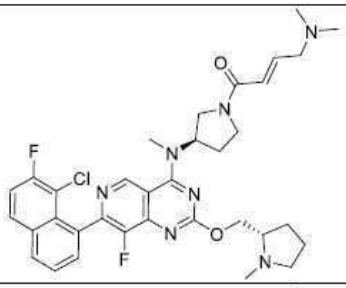
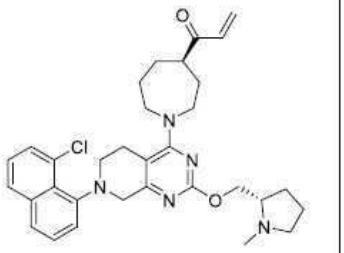
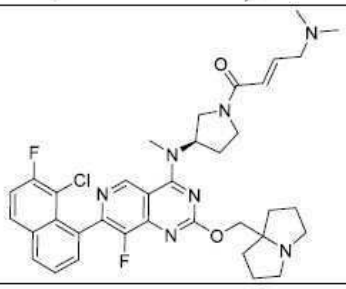
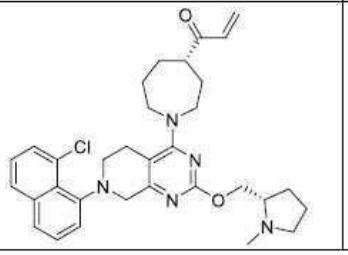
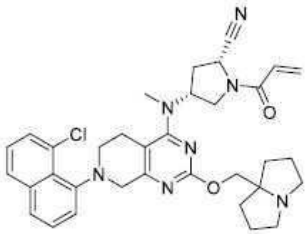
[5053]

			++
			+++
			+++
			+
			+++

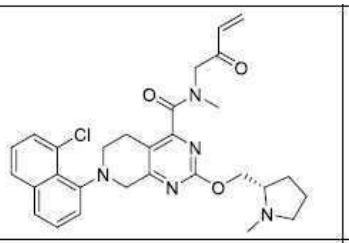
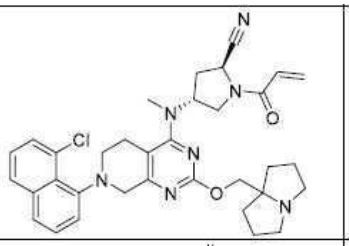
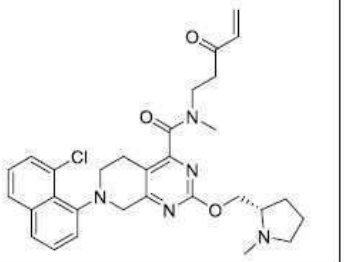
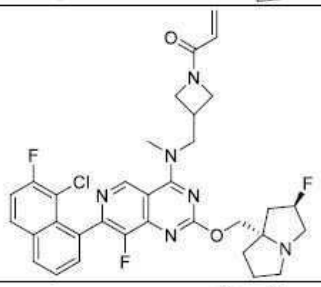
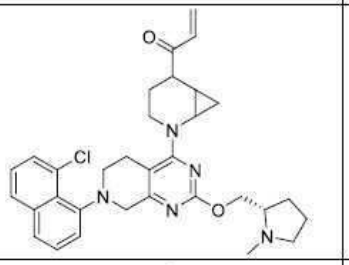
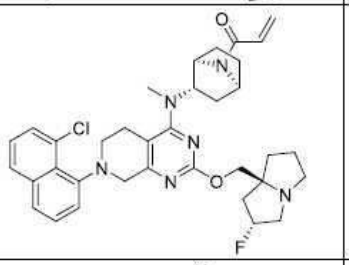
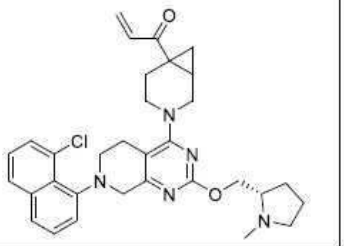
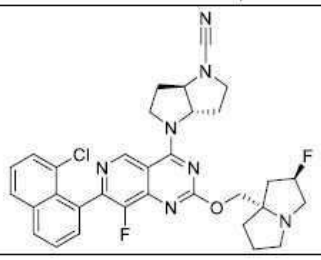
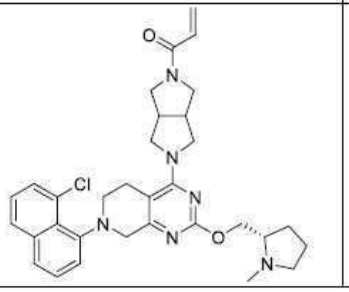
[5054]

			+
			+
			+
			+
			+++

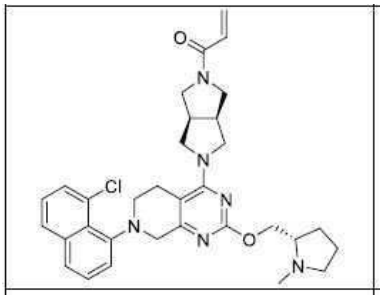
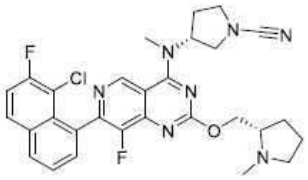
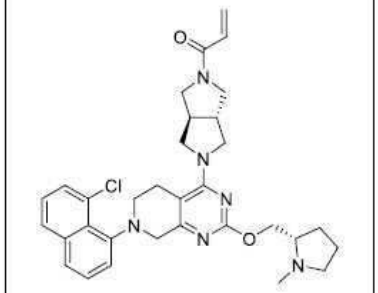
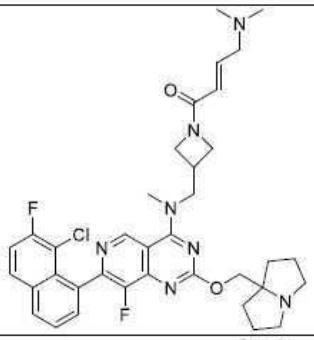
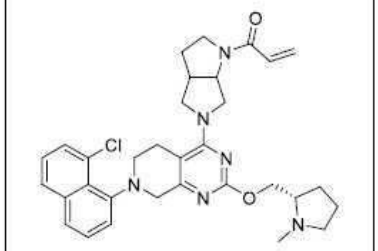
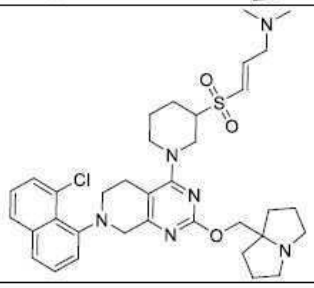
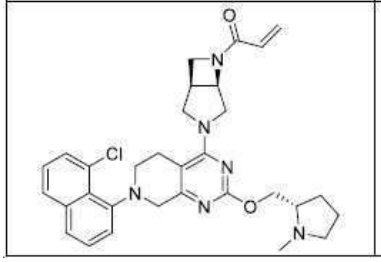
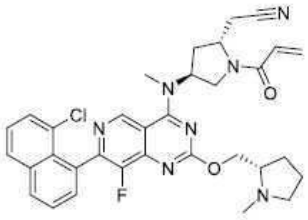
[5055]

	+++		+
			+++
			+++
			+++
			++

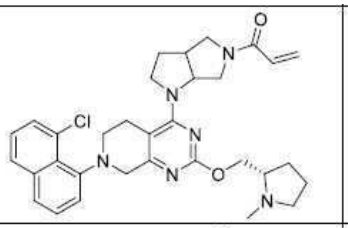
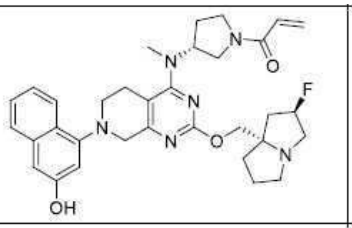
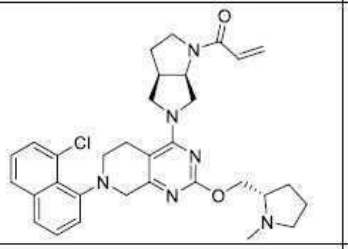
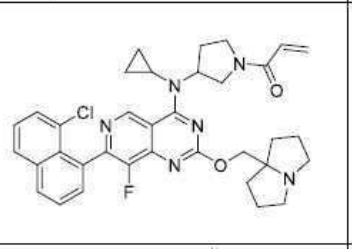
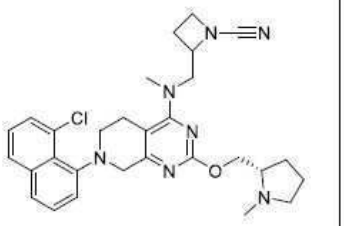
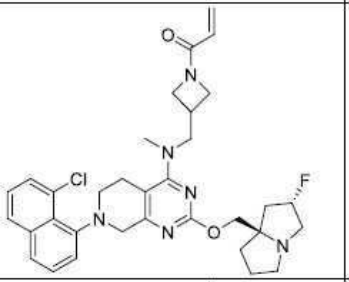
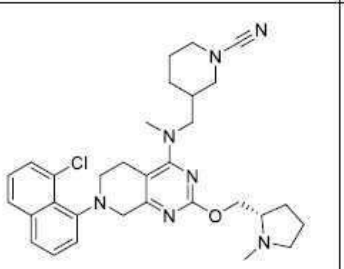
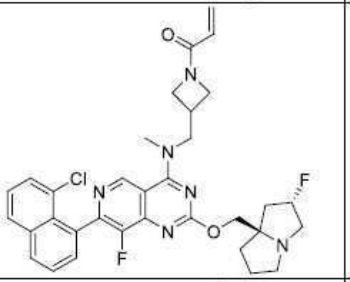
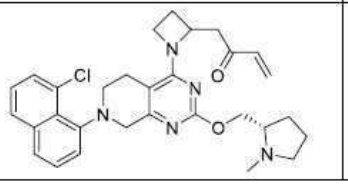
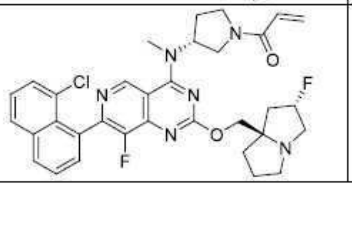
[5056]

			+++
			+++
			+
			++
			+

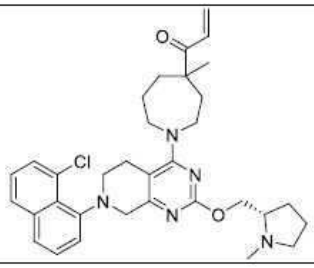
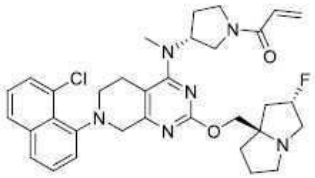
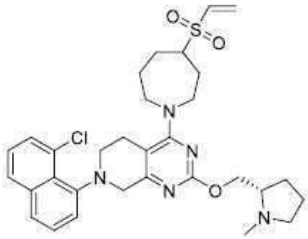
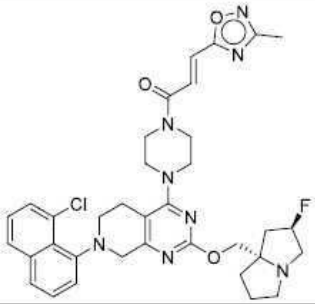
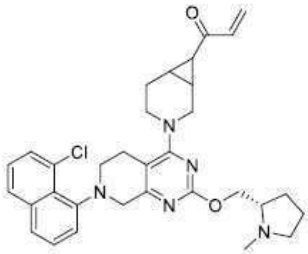
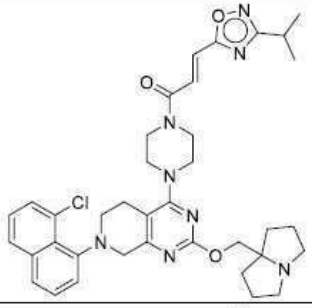
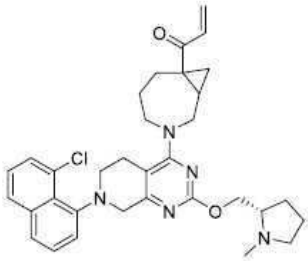
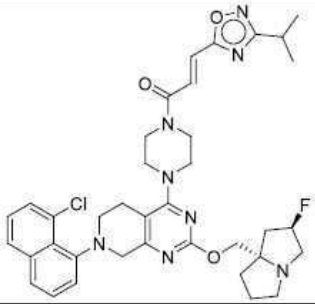
[5057]

			++
			+++
			+++
			+

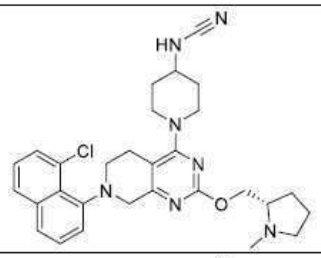
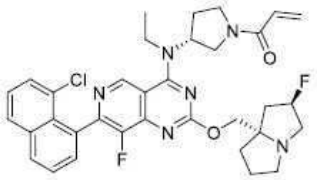
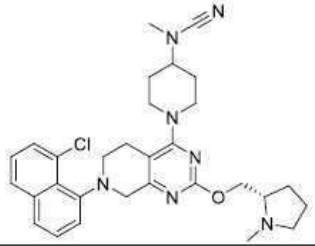
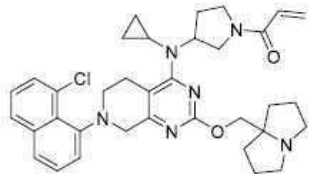
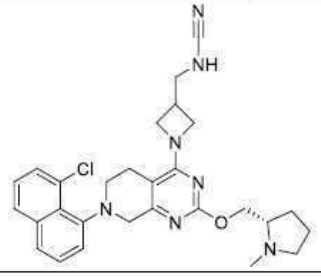
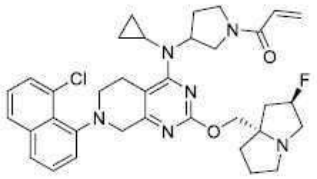
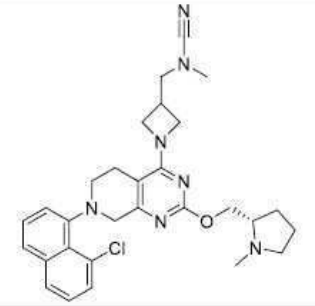
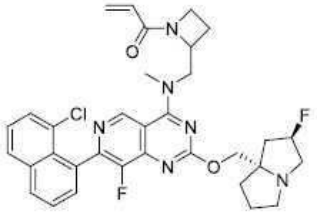
[5058]

			++
			+
			++
			++
			++

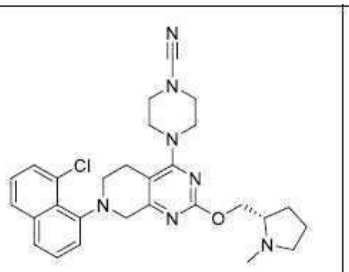
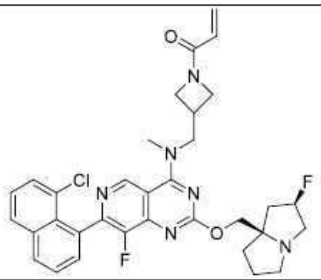
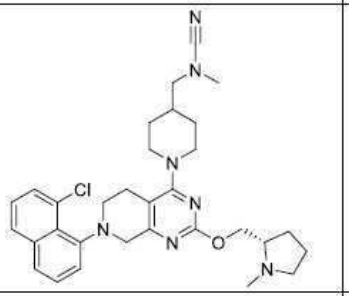
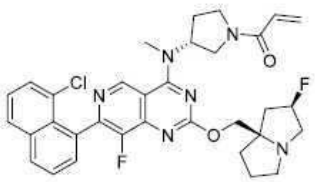
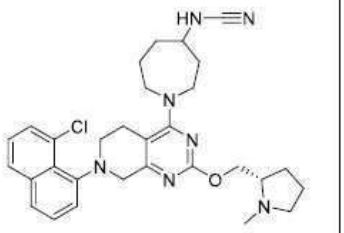
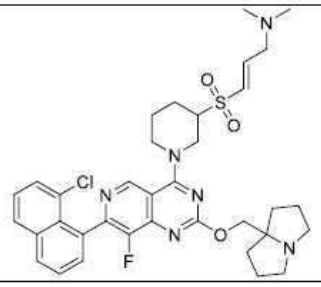
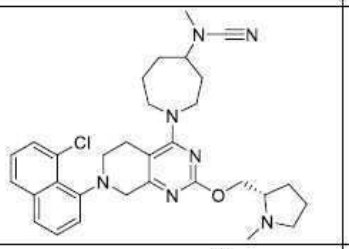
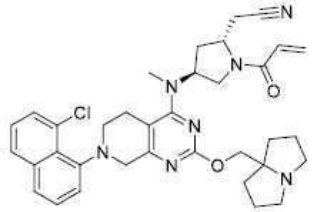
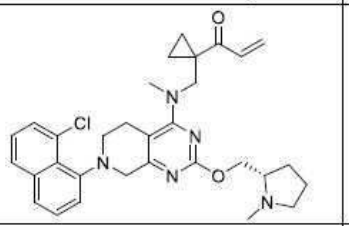
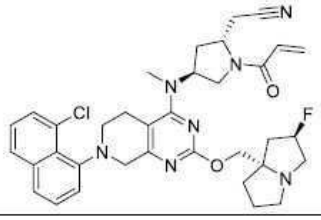
[5059]

			+
			+
			+
			+

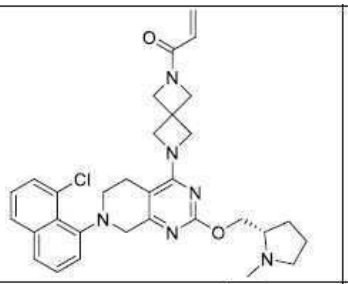
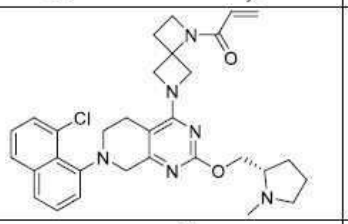
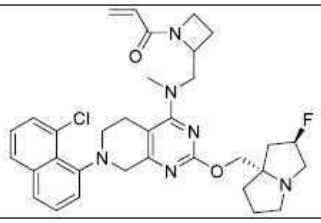
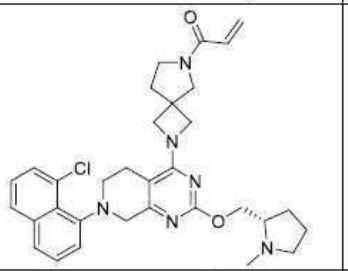
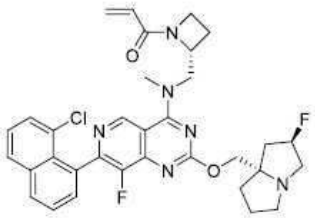
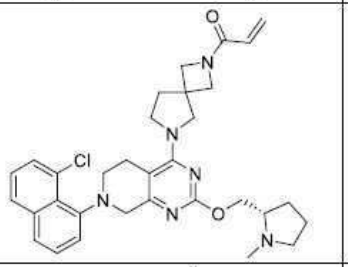
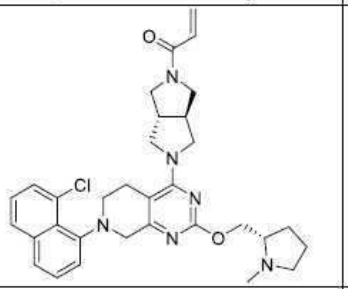
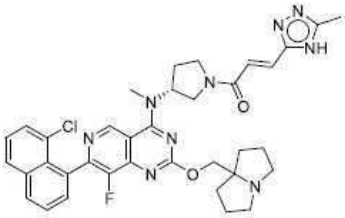
[5060]

			+
			+
			+
			+

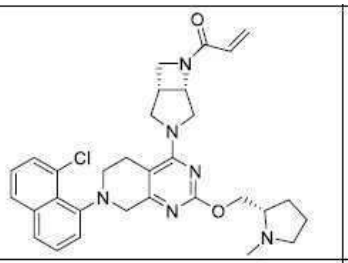
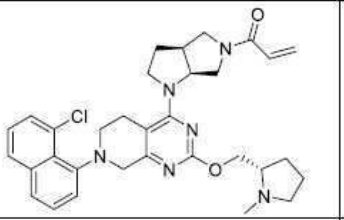
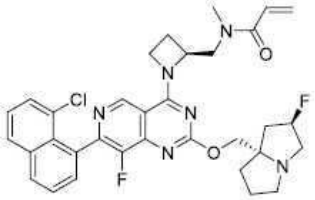
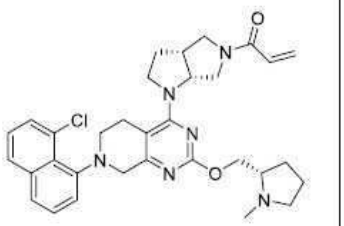
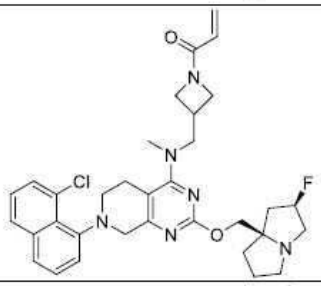
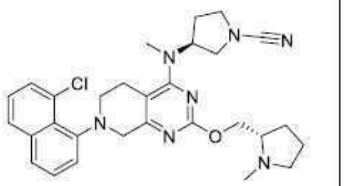
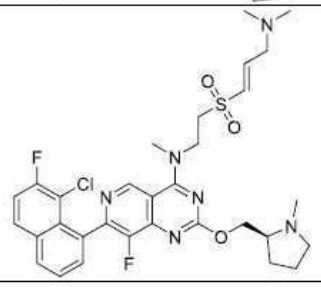
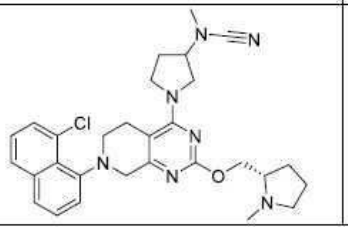
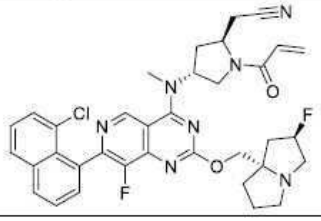
[5061]

			+
			++
			+++
			+
			+

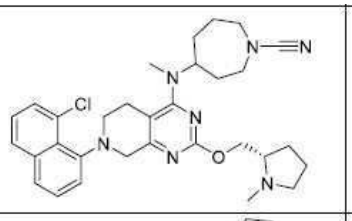
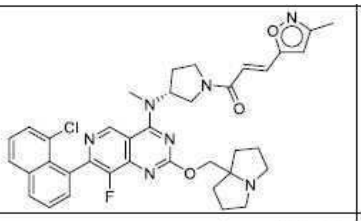
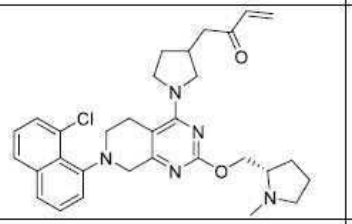
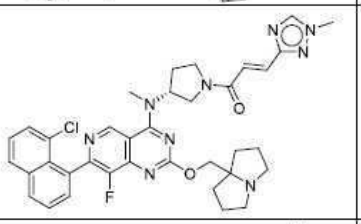
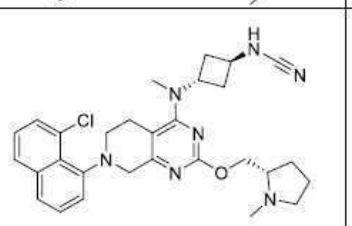
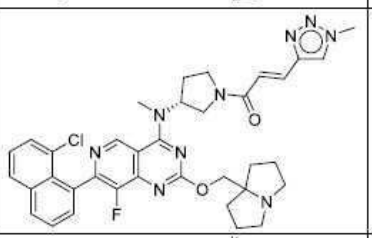
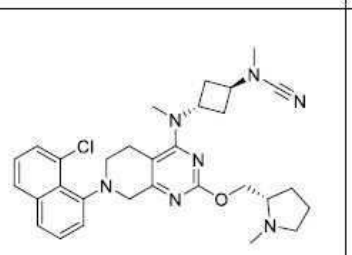
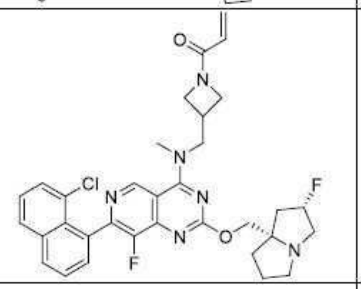
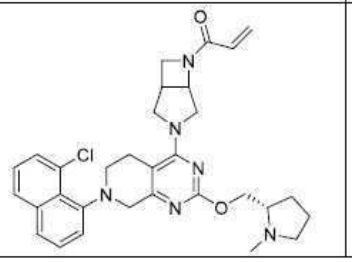
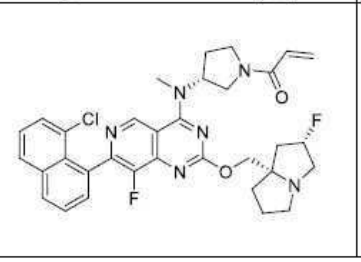
[5062]

			+
			+
			+
			+
			+

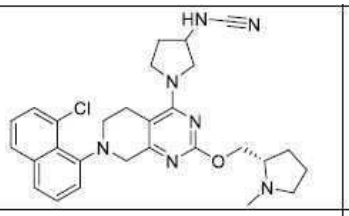
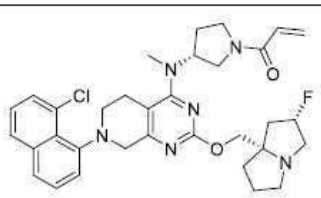
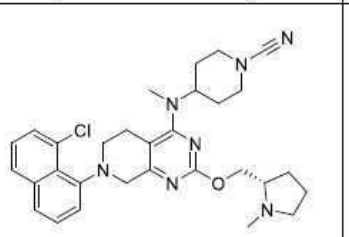
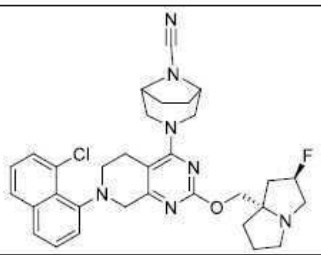
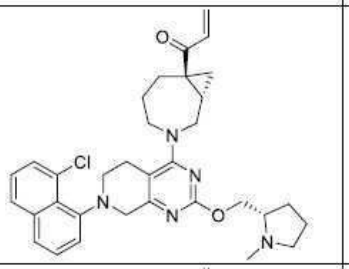
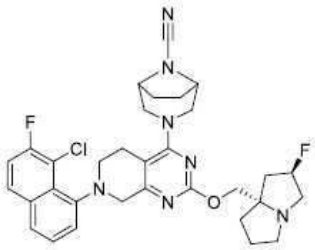
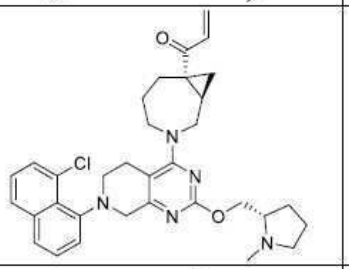
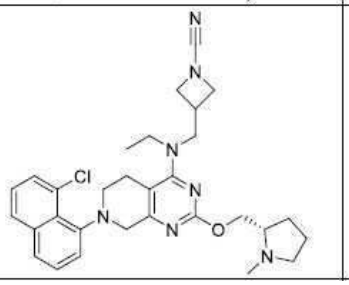
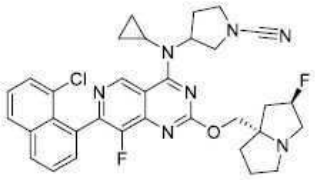
[5063]

			+
			+
			++
			+++
			+++

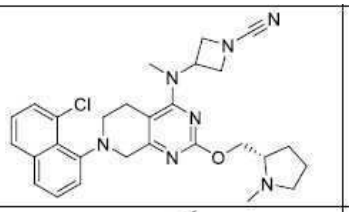
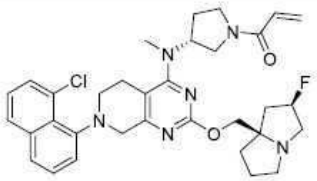
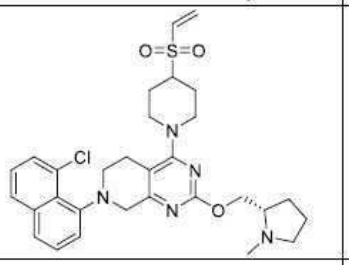
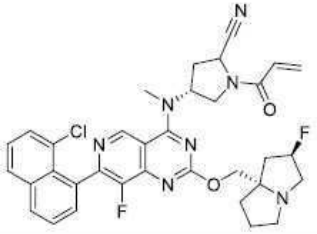
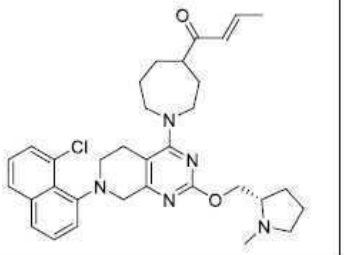
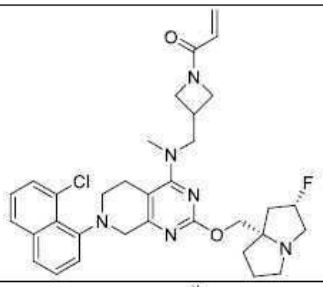
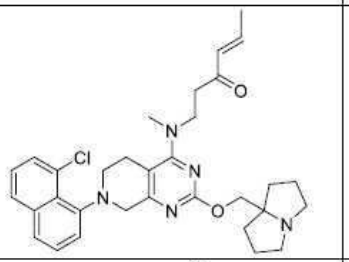
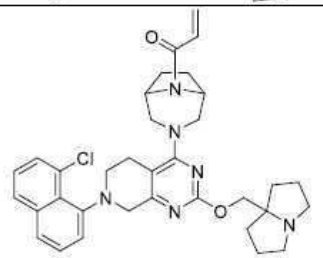
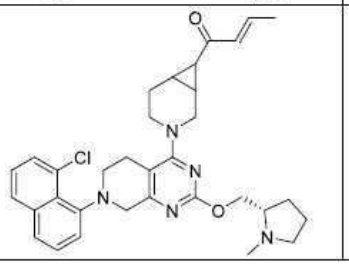
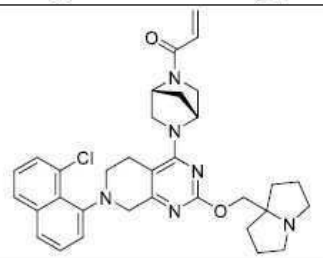
[5064]

			+
			+
			+
			+
			+

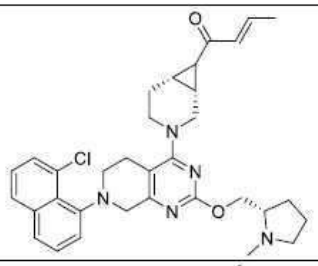
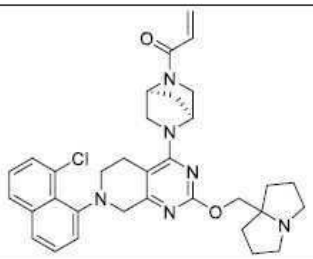
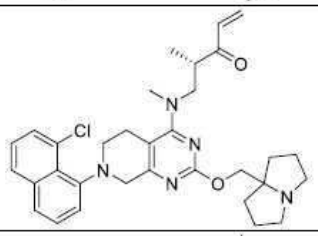
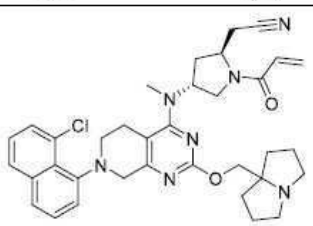
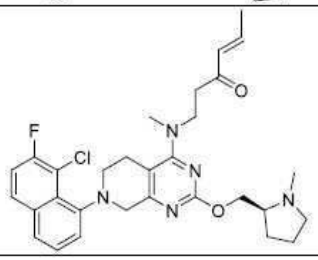
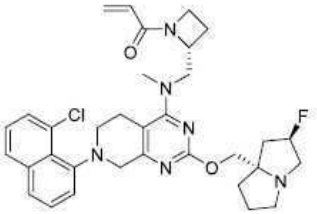
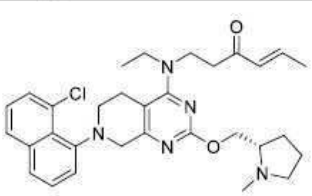
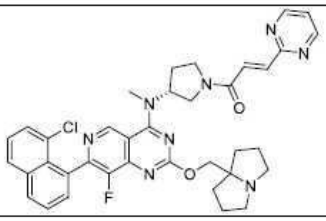
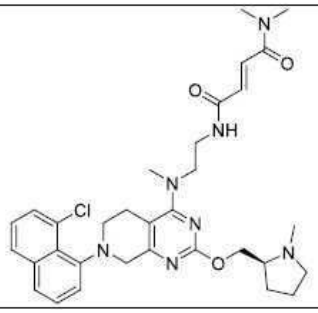
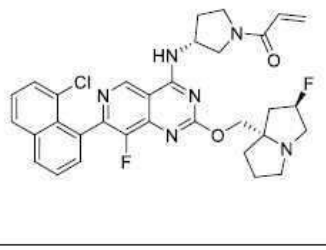
[5065]

			+
			+
			+
			+
			+++

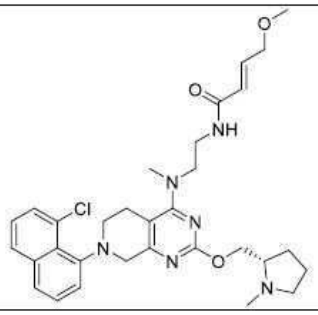
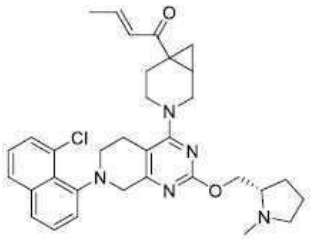
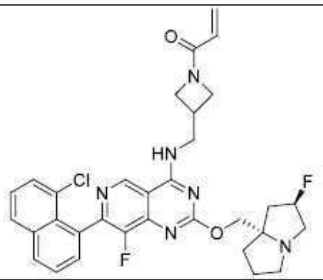
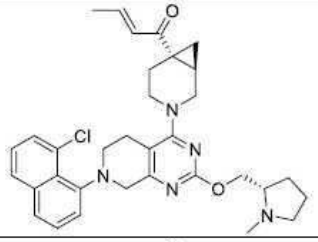
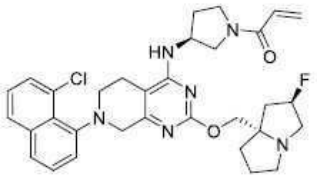
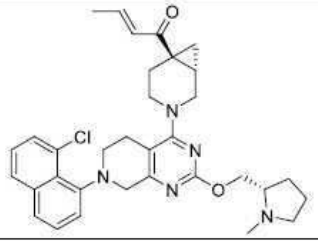
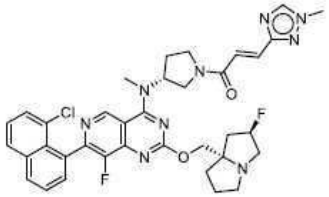
[5066]

			+
			+++
			+
			+
			+

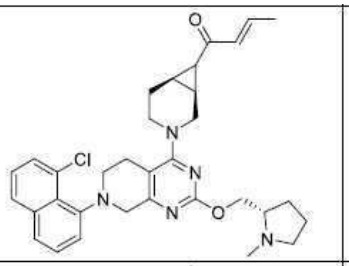
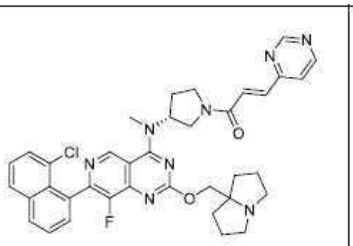
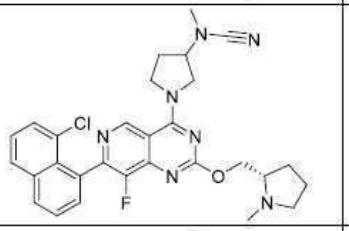
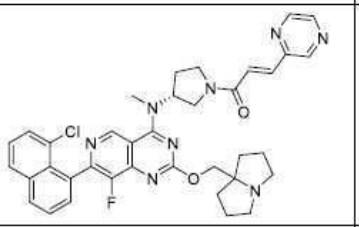
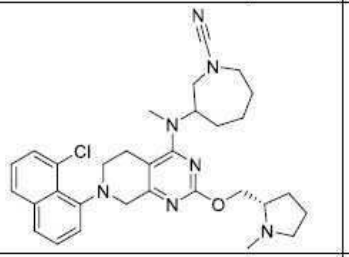
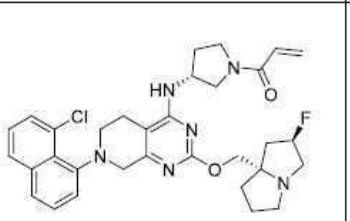
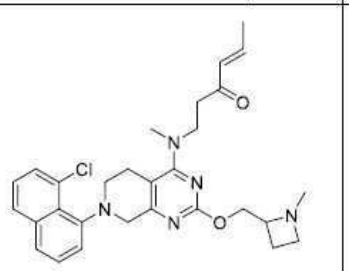
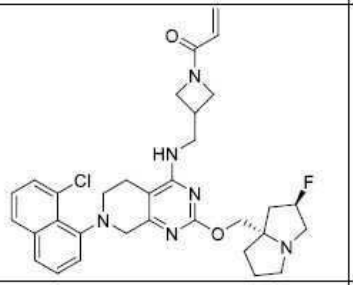
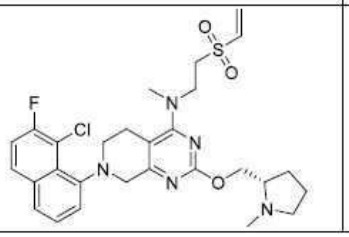
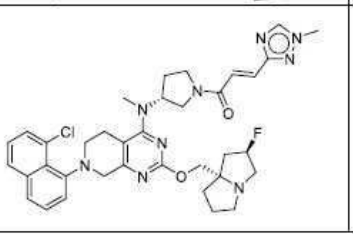
[5067]

			+
			+
			+
			+
			+

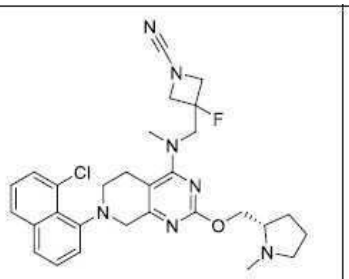
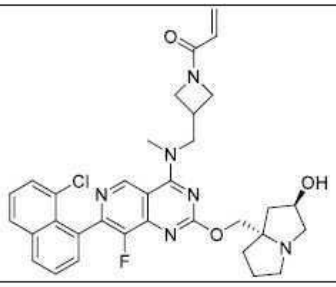
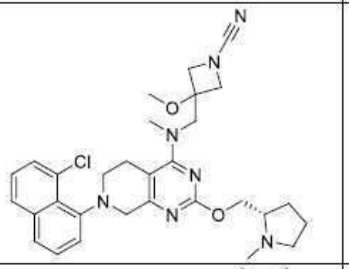
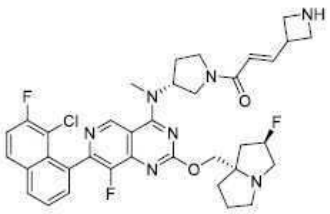
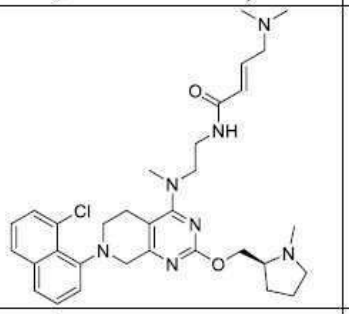
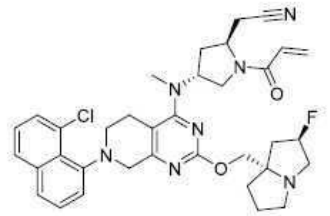
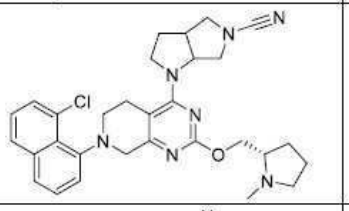
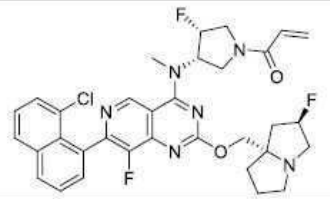
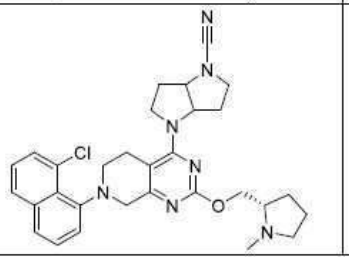
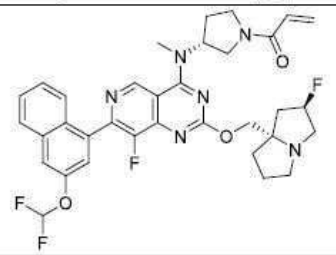
[5068]

			+
			++
			+
			+

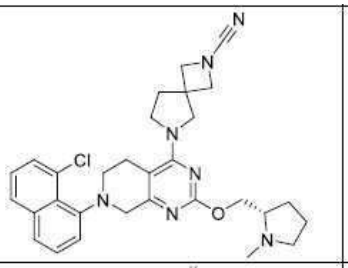
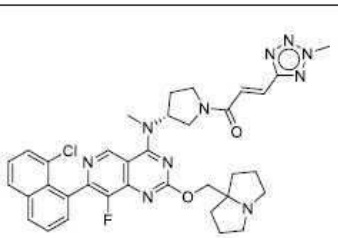
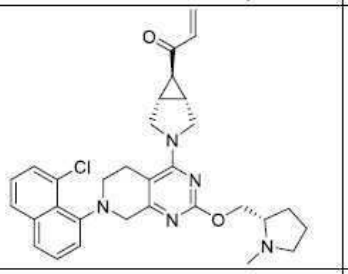
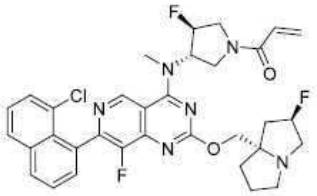
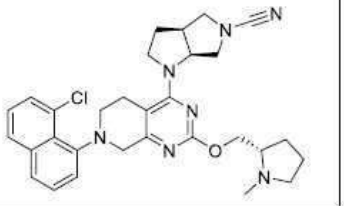
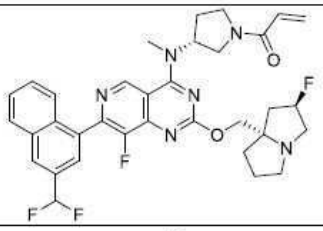
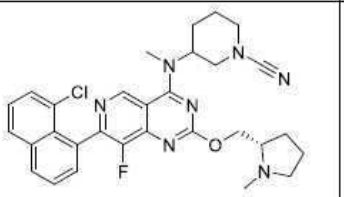
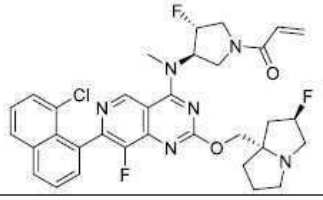
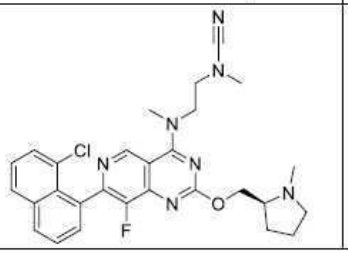
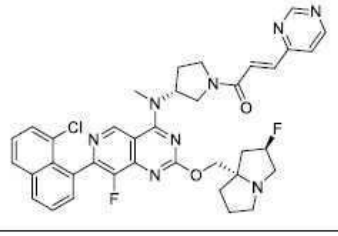
[5069]

			+
			+
			+
			+
	++		+

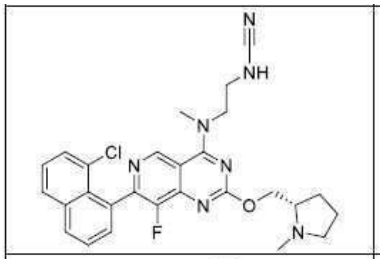
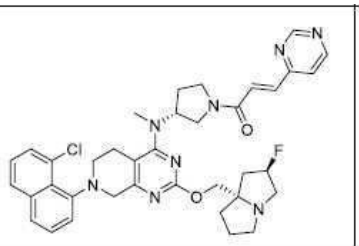
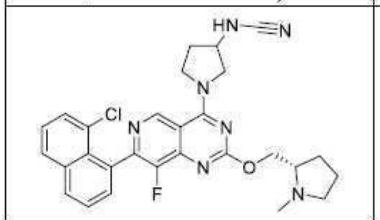
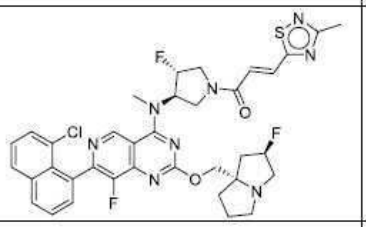
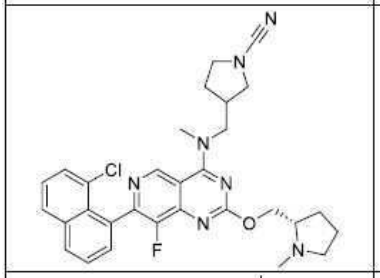
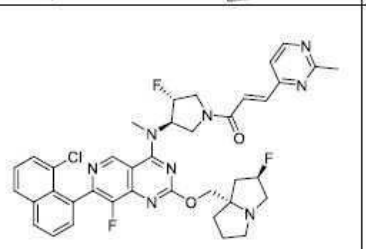
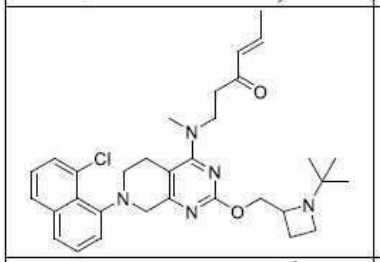
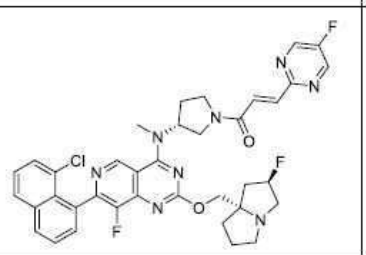
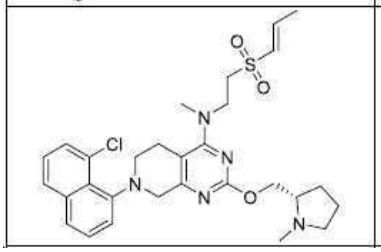
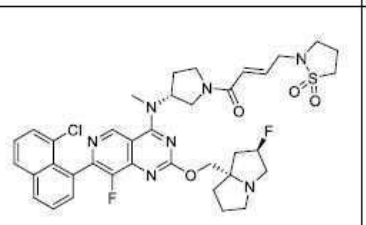
[5070]

			+
			++
			++
			+
			+

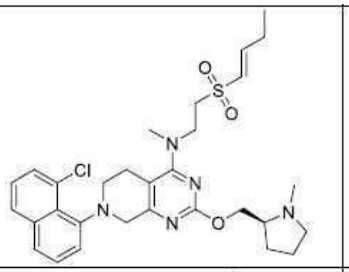
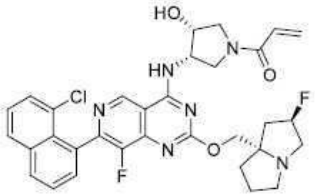
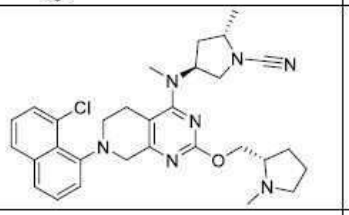
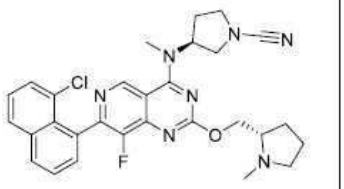
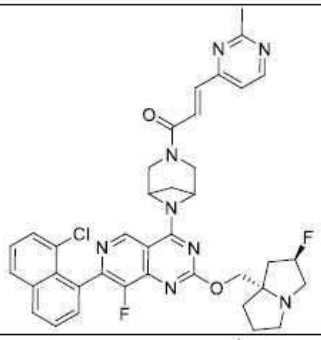
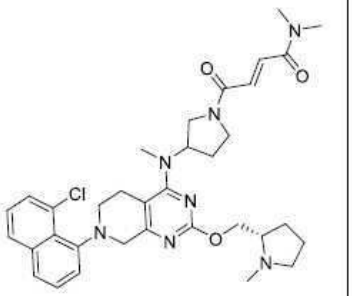
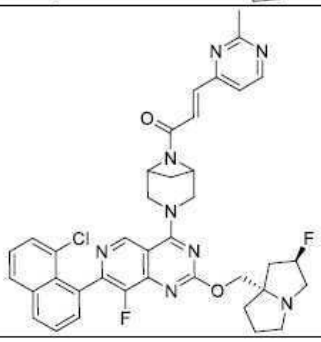
[5071]

			+
			+++
			+
			+
			+

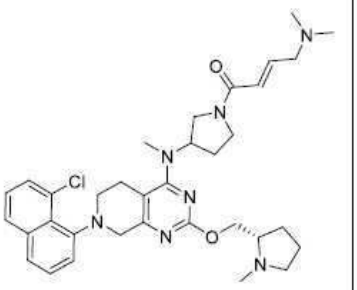
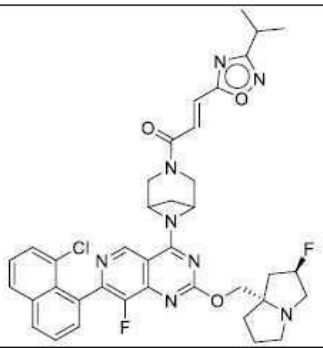
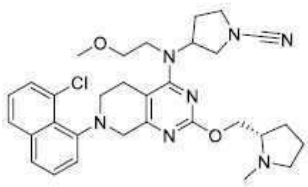
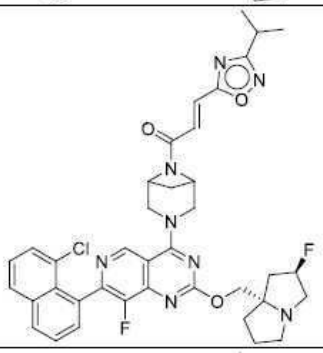
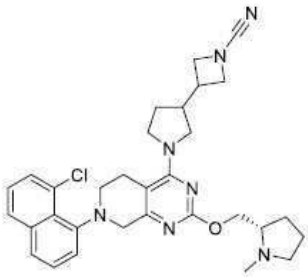
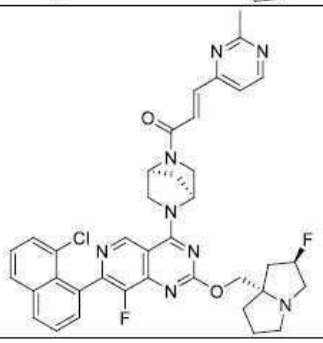
[5072]

			+
			+
			+
			+
			++

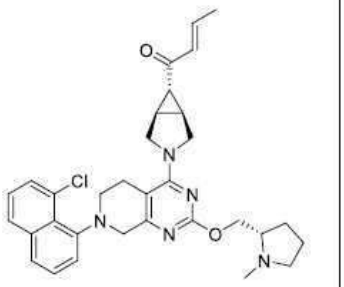
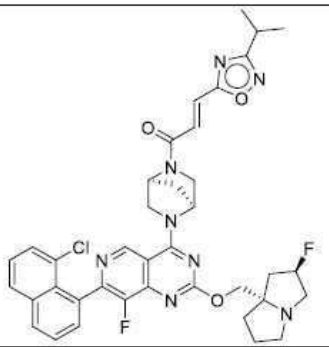
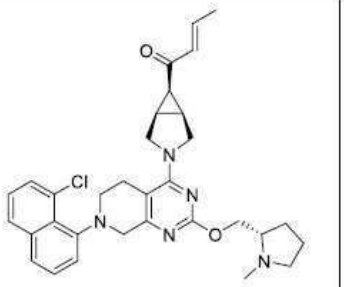
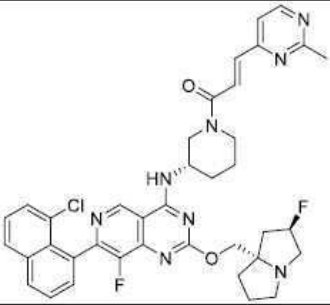
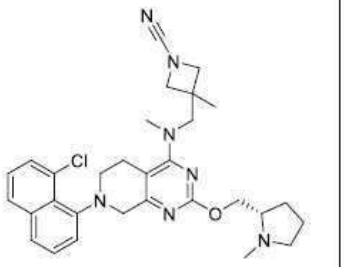
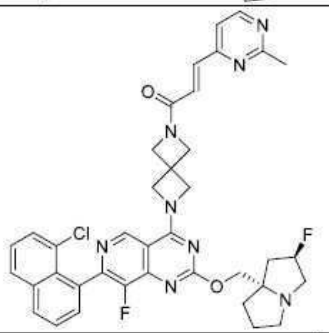
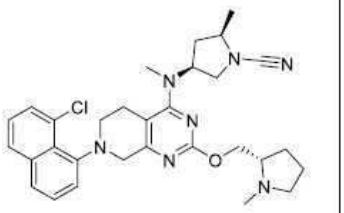
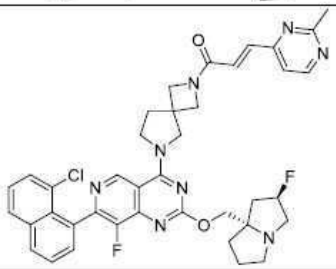
[5073]

			+
			+
			+
			+

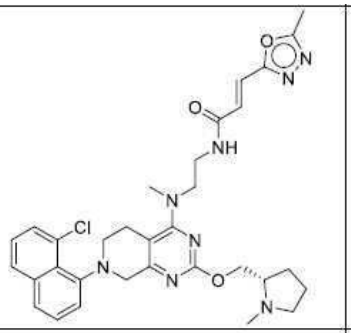
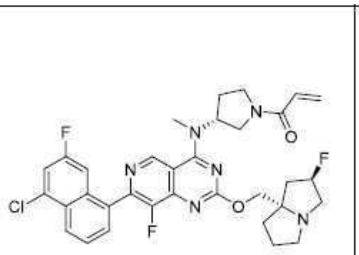
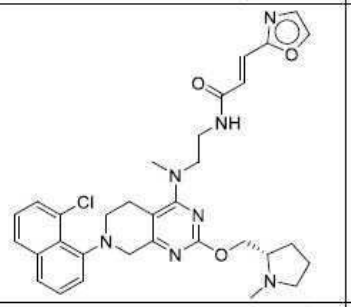
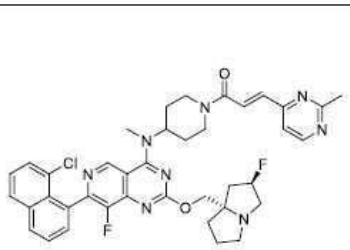
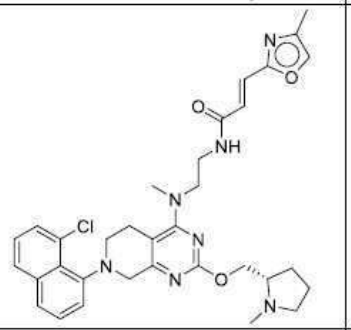
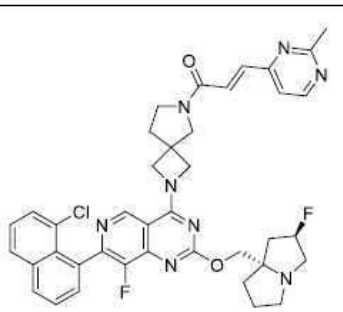
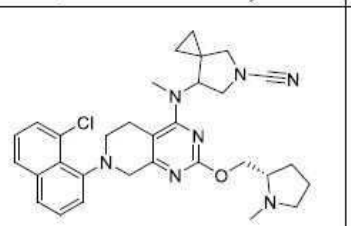
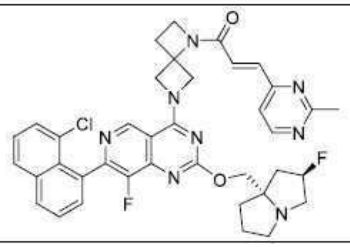
[5074]

	++		+
			+
			+

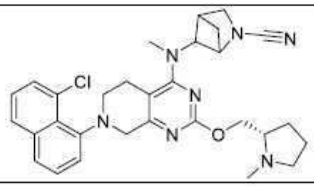
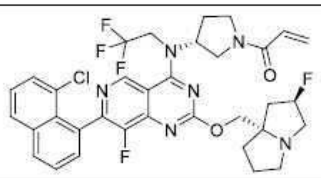
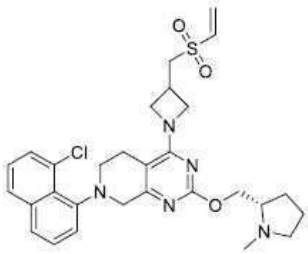
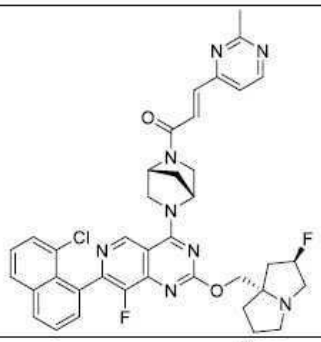
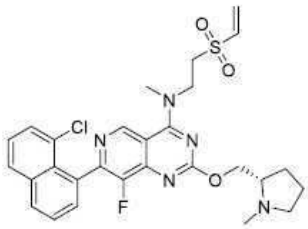
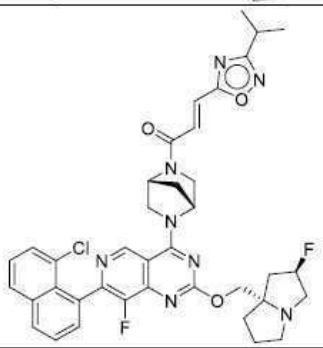
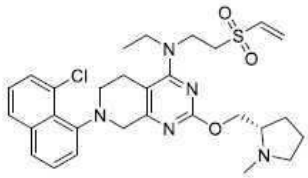
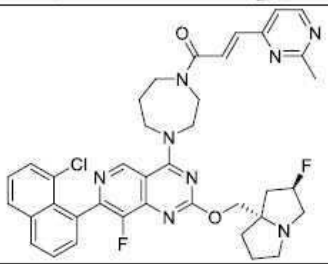
[5075]

			+
			+
	+		+
			+

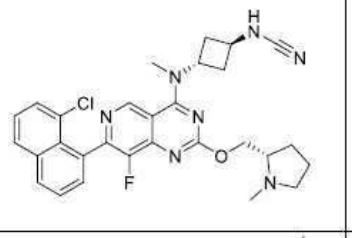
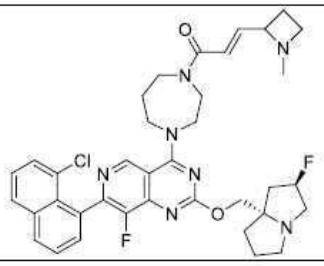
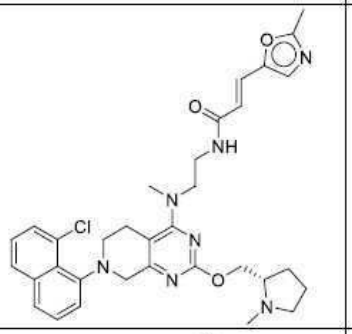
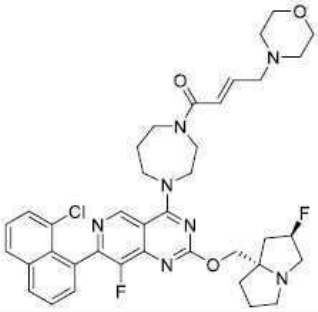
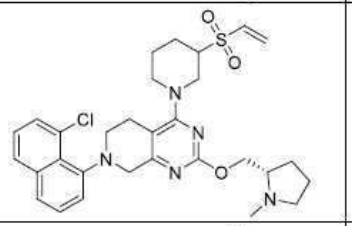
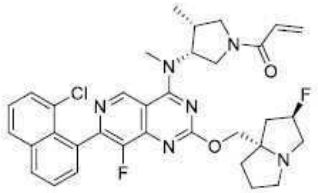
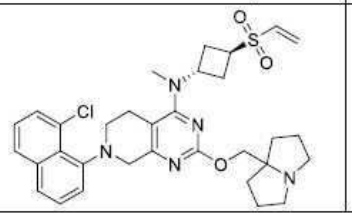
[5076]

			+
			+
			+
			+

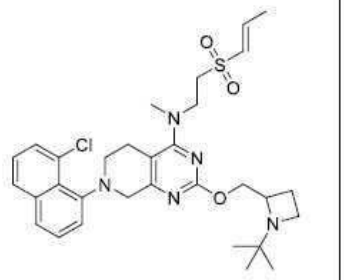
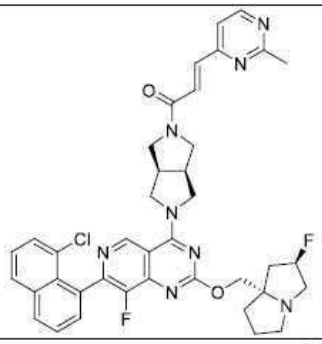
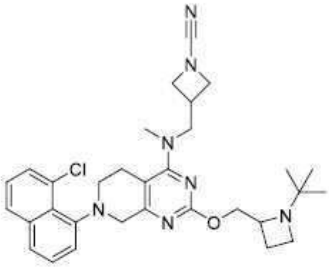
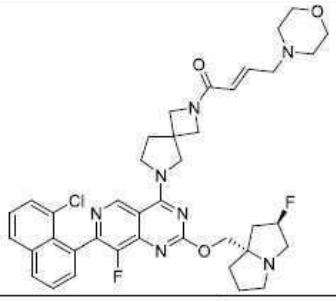
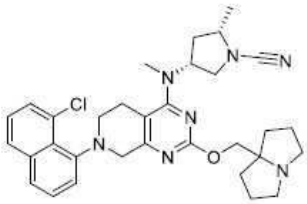
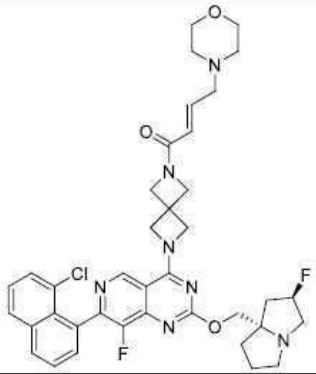
[5077]

			+
			+
	++		+
			+

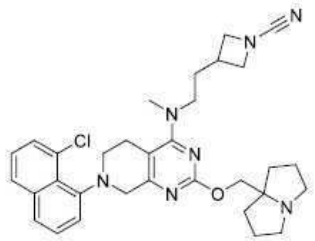
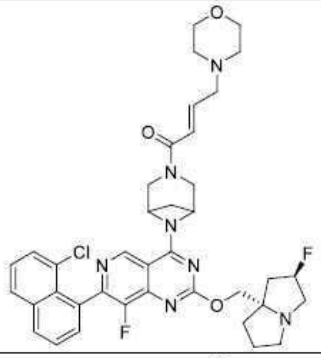
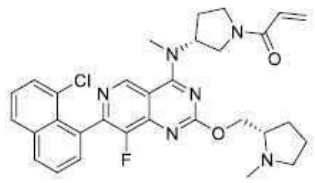
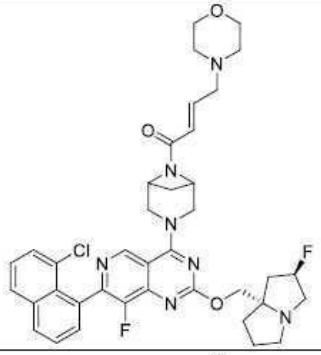
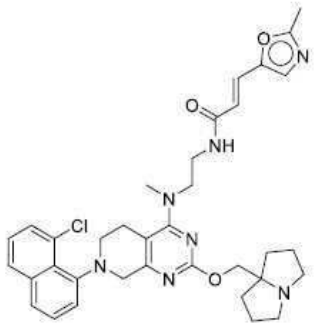
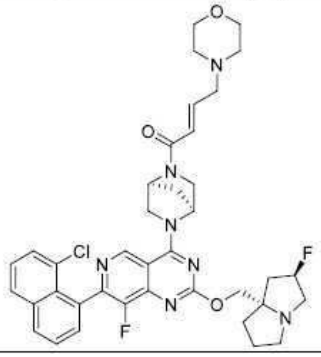
[5078]

			+
			+
			+
	++		+

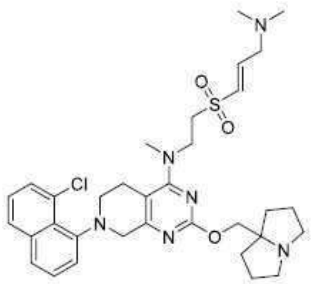
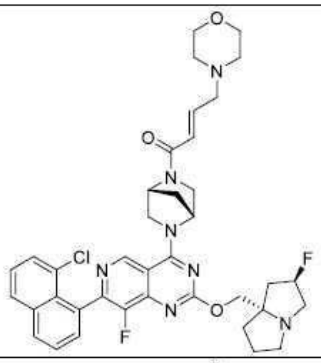
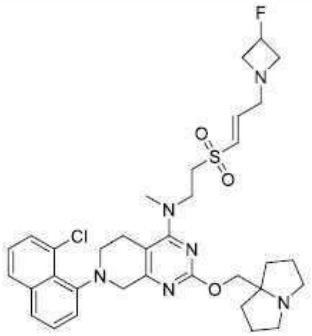
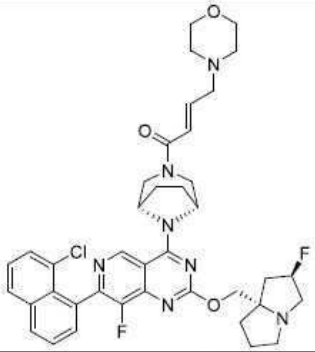
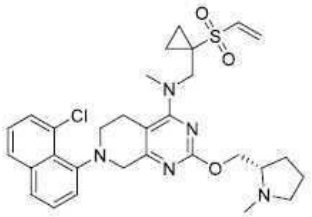
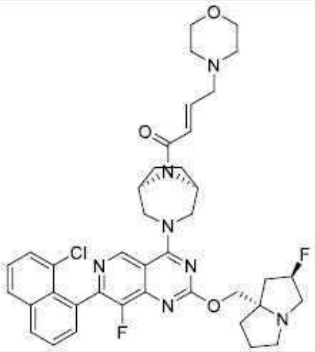
[5079]

			+
			+
			+

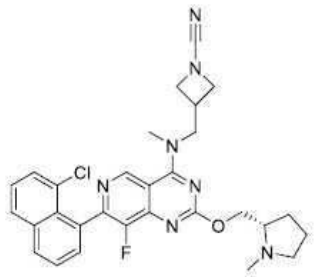
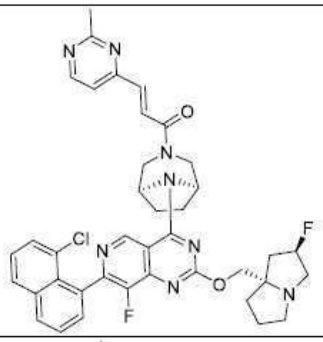
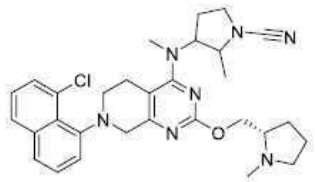
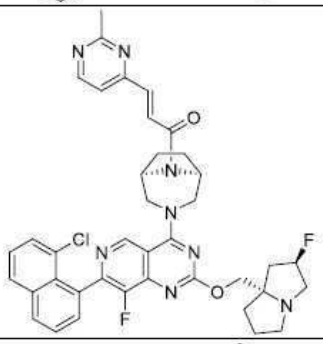
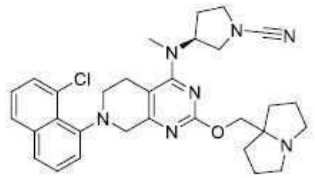
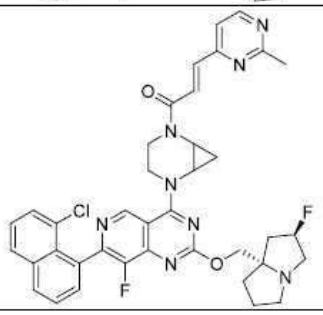
[5080]

	++		+
	+		+
	++		+

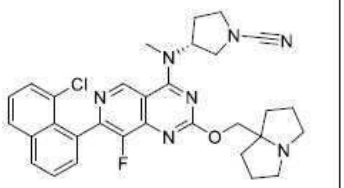
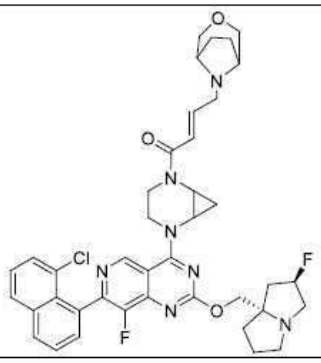
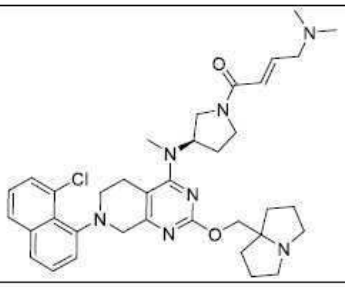
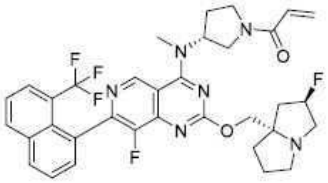
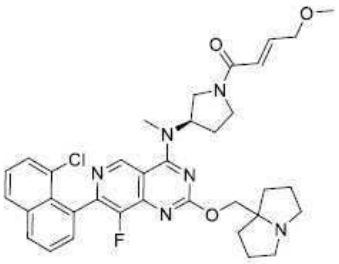
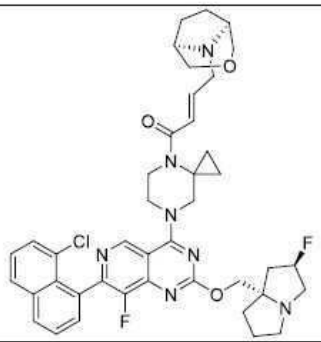
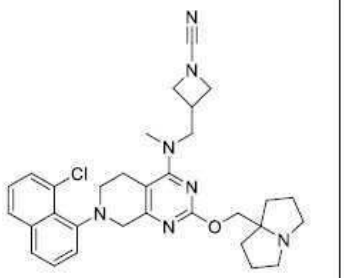
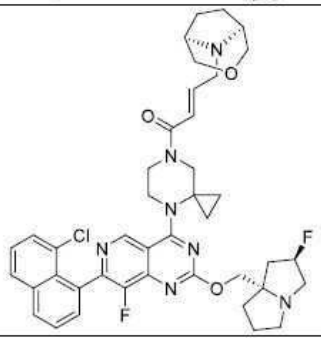
[5081]

	++++		+
	++		+
			+

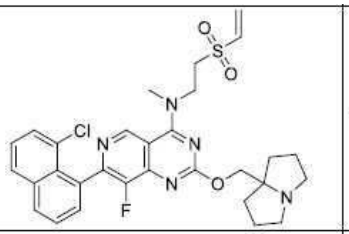
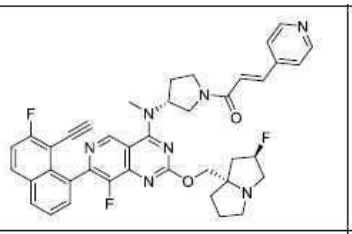
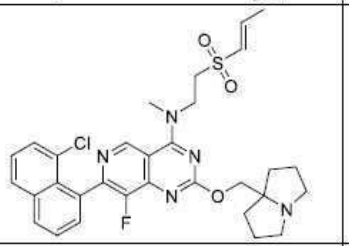
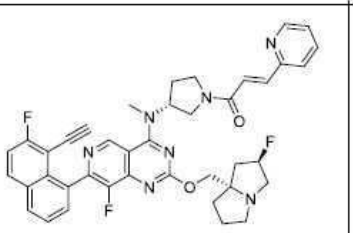
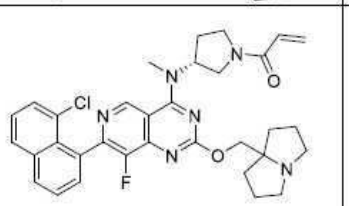
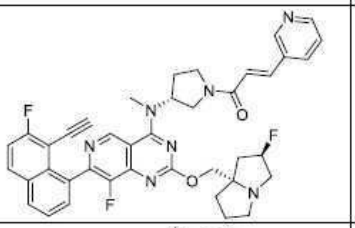
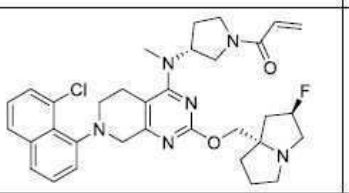
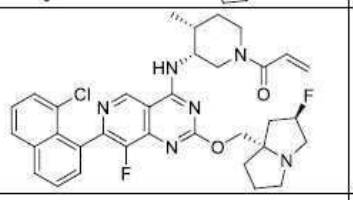
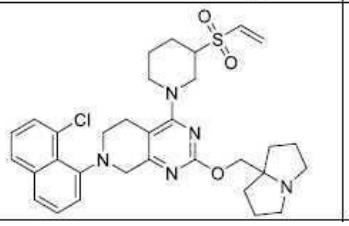
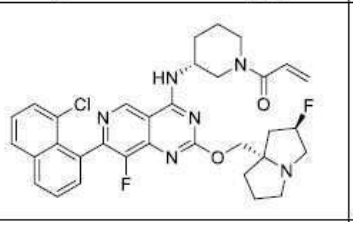
[5082]

	+		+
			+
			+

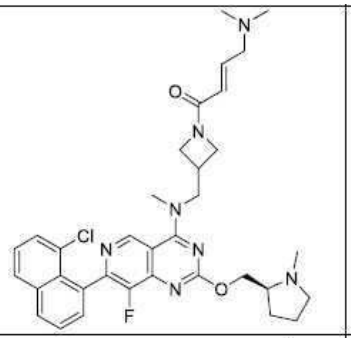
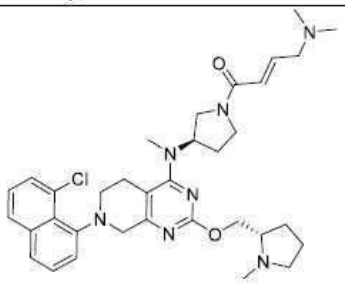
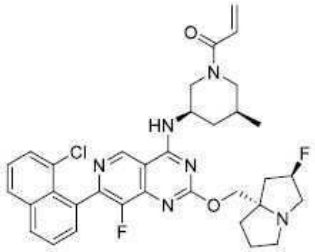
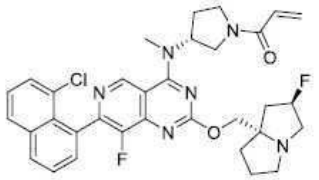
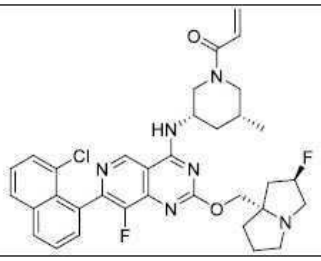
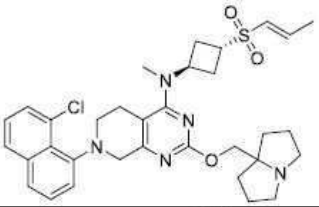
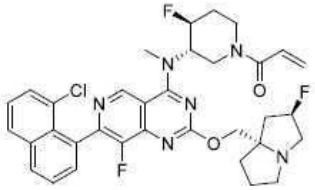
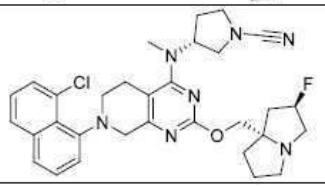
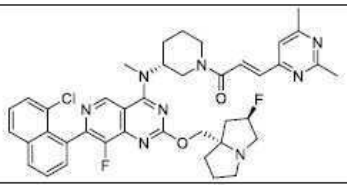
[5083]

	++++		+
	+++		+++
	+++		+
	++		+

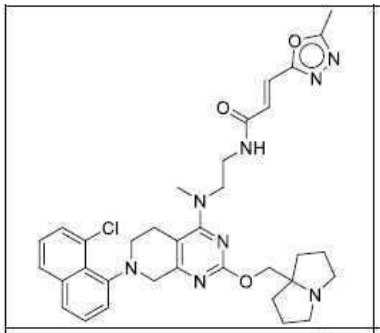
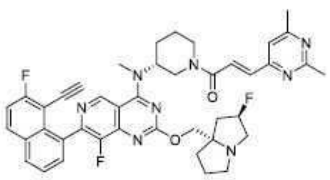
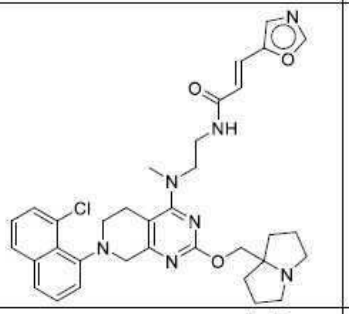
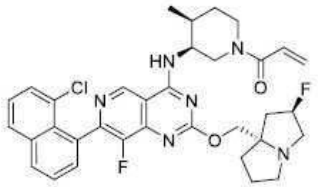
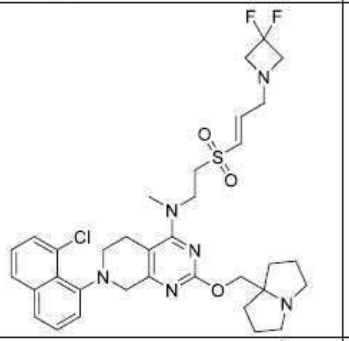
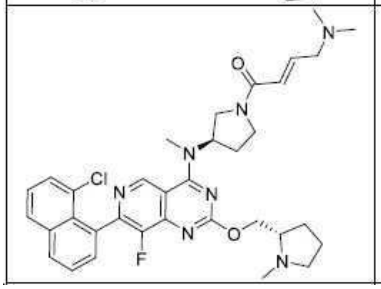
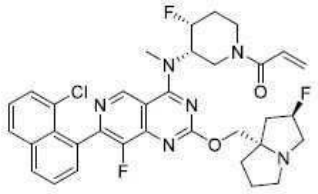
[5084]

	++++		+
			+
	++		+
	++		+
	+++		+

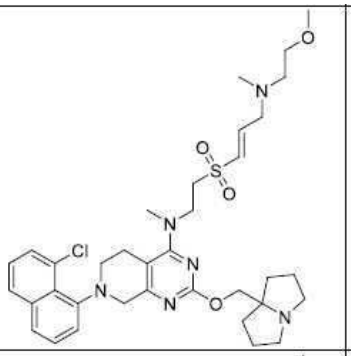
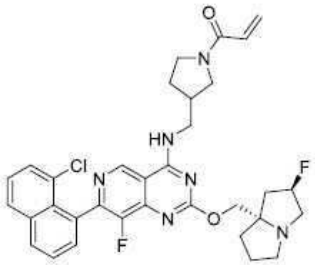
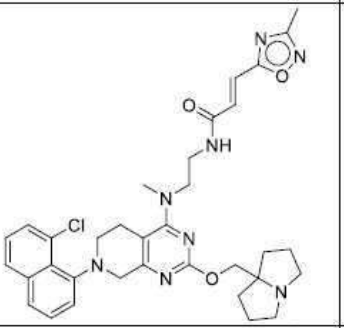
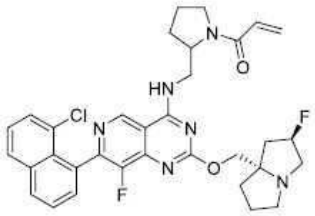
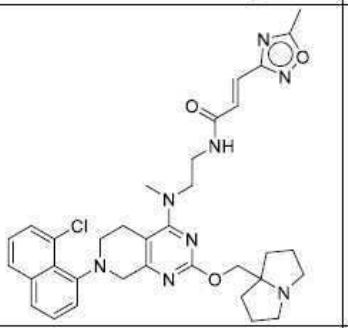
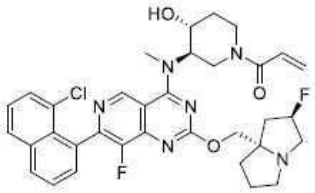
[5085]

			+
	++		+
	+++		+
			+
			+

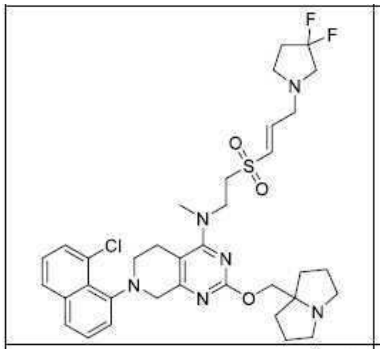
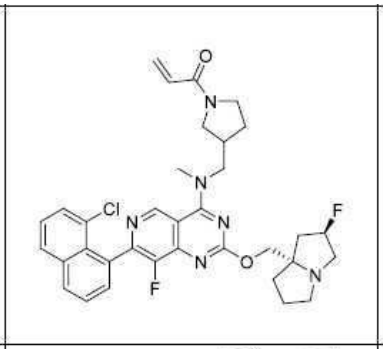
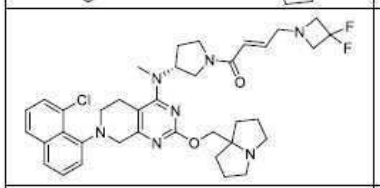
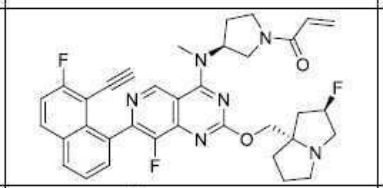
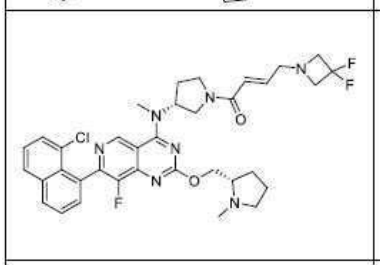
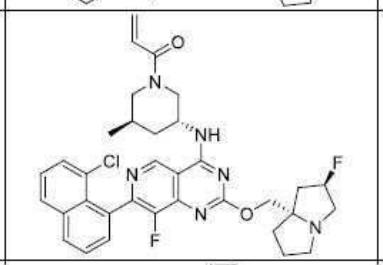
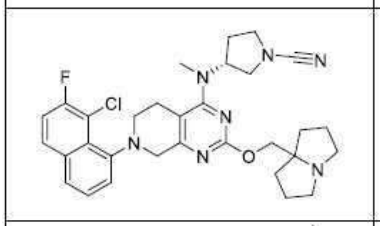
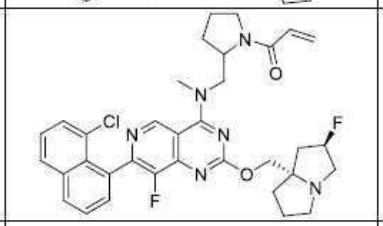
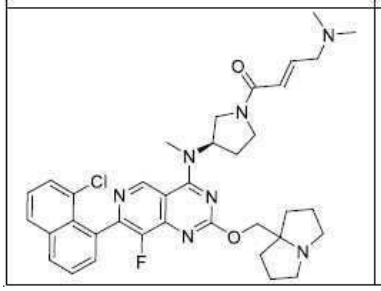
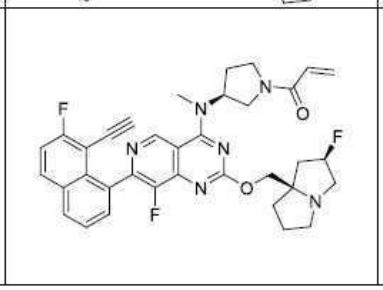
[5086]

			++
			+
			+++
			+

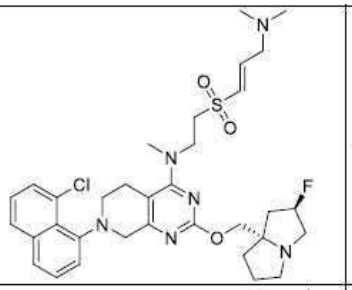
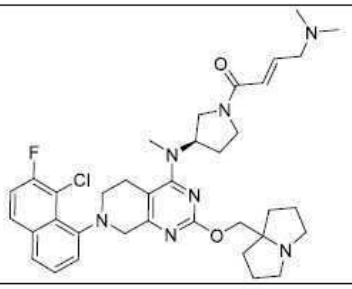
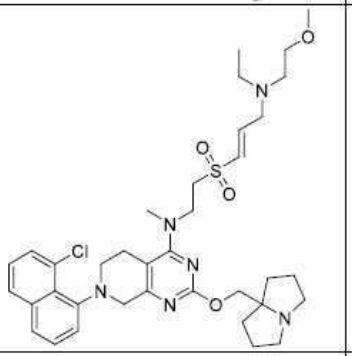
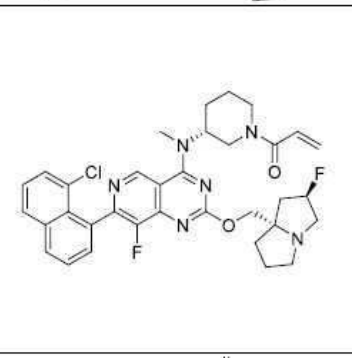
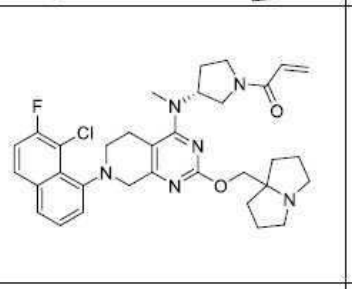
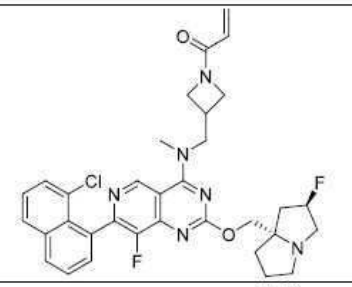
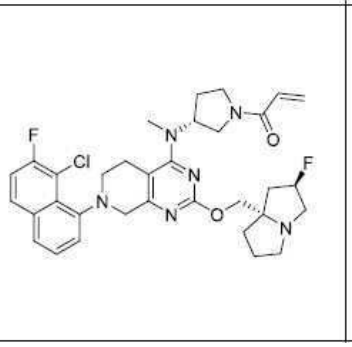
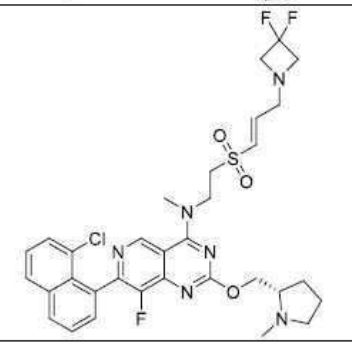
[5087]

			+
	++		+
	+		+

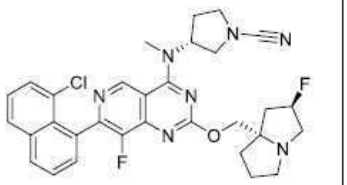
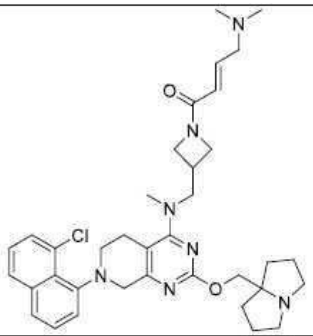
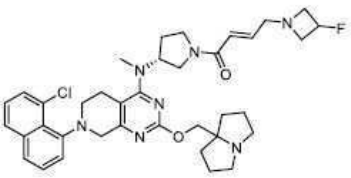
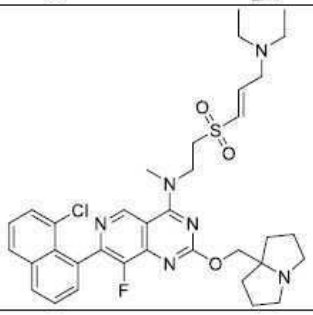
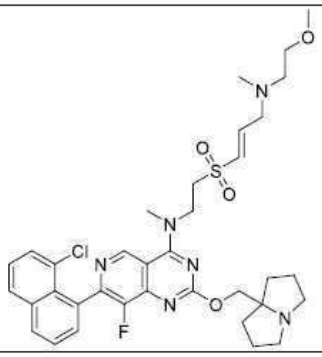
[5088]

	+		+
	++		++
	++		+
	+++		+
	+++		+

[5089]

	++++		++
	+++		+
	++		+++
	+++		+

[5090]

	+++		++
	+++		++++
	+++		

[5091] * ++++는 10 nM 미만이고, +++는 10 내지 100 nM 미만이고, ++는 100 내지 500 nM이고, +는 500 nM 이상이다.

[5092] **실시예 309: $KRAS^{G12C}$ 및 PI3Ka 결합의 억제**

[5093] 알파스크린 기술을 사용하여 KRAS G12C[Cys-라이트(C51S, C80L 및 C118S), 즉 1-169번 아미노산을 포함하는 절두 형태로 존재] 및 PI3Ka 상호작용의 화합물 억제에 대한 IC_{50}을 결정하였다. 화합물을 100% DMSO 중에 희석하였고, 각각의 화합물 농도를 200 nL/웰로 낮은 부피의 백색 384 웰 플레이트상에 스팟팅하였다. KRAS G12C는 비오틴-AviTag를 함유하였고, Ras-결합 도메인(157-300번 아미노산, RBD)으로서 PI3Ka를 His-태깅하였다. KRAS G12C에 GTP 유사체 구아노신 5′ -[β,γ-이미도]트라이포스페이트(GMPPNP)를 사전로딩하였다. KRAS G12C를 25 mM Hepes, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% TritonX-100 및 10 μM GMPPNP 중에 희석하였고, 10 uL/웰로 화합물-스팟팅된 플레이트에 첨가하여 2%의 DMSO 농도를 얻었다. 플레이트를 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 25 mM Hepes, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% TritonX-100 및 2% DMSO 중에 희석한 RBD 및 알파스크린 스트렙타비딘 공여체 및 니켈 킬레이트 수용체 비드의 혼합물을 10 ul/웰로 첨가하고, 60-90분 동안 인큐베이션한 후, 680 nm에서 공여체 비드의 여기 후 570 nm에서의 방출에 대해 샘플을 판독하였다. 모든 인큐베이션은 상온에서 수행하였다. 10점 용량 반응 곡선에 대해 1:3 적정을 하여 최종적인 최고 화합물 농도는 50 μM이었다. 최종 검정 조건은 1.5 nM KRAS G12C, 100 nM RBD 및 1.25 ug/mL 각각의 알파스크린 공여체 및 10 ug/mL 알파LISA 수용체 비드였다. IC_{50}은 [억제제] 대 반응(4개의 파라미터)의 비선형 회귀 적합을 사용하여 결정하였다.

[5094] 알파스크린 기술 자체의 억제제를 배제하기 위해 반대 검정도 설정하였다. 화합물 플레이트를 완충제만 사용하여 위와 같이 19-20시간 동안 인큐베이션하였다. RBD 대신 비관련 비오티닐화 His-태깅 펩타이드로 대체한 것을 제외하고는 알파스크린 비드를 위와 같이 첨가하였다. 샘플을 위와 같이 판독하고 분석하였다.

[5095] 예시적인 화합물에 대한 결과를 표 2에 나타내었다.

[5096] [표 2] KRAS G12C 및 PI3K알파 결합의 억제(IC_{50})

화합물	PI3Ka RBD IC50	화합물	PI3Ka RBD IC50	화합물	PI3Ka RBD IC50
108	++++	146	++++	179	++++
109	++++	160	++++	180	++++
112	++++	161	+++	181	++++
113	++++	162	++++	182	++++
116	++++	163	++++	183	++++
117	++++	164	++++	210	++++
121	++++	165	++++	214	++++
125	++++	166	++++	231	++++
126	++++	167	++++	236	++++
130	+++	168	+++	240	++++
131	++++	169	++++	245	++++
132	++++	170	+	247	+++
133	++++	171	++++	248	+++
134	++++	172	+++	251	++++
139	+++	173	+++	255	++++
140	+++	174	++++	256	++++
142	++++	175	++++	257	++++
144	++++	176	++++	258	+++
145	++++	177	++++	259	+++

[5097]

[5098] * ++++는 10 nM 미만이고, +++는 10 내지 100 nM 미만이고, ++는 100 내지 500 nM이고, +는 500 nM 이상이다.

[5099] **실시예 310: MCF10A(G12C 또는 G12C-A59G)-KRAS 세포 생존력 검정**

[5100] MCF10A(ATCC, cat. CRL-10317) 세포를 1% 말 혈청(Sigma, cat. H1270), MEGM 유방 상피 세포 성장 배지 SingleQuotsKit(Lonza, cat. CC-4146) 및 25 ng/mL 콜레라 독소(Sigma, cat. C8052)가 포함된 MEBM(Lonza, cat. CC-3151)에서 유지한다. 이들 세포를 KRAS G12C 또는 G12C/A59G로 형질도입한 후, 퓨로마이신을 선택하여 안정하게 발현하는 세포를 생성한다. 세포 생존력 분석을 위해 MCF10A KRAS G12C 또는 MCF10A G12C/A59G 중 하나의 세포 1000개를 384-웰 스페로이드 마이크로플레이트(Corning, cat. 3830)에 평판 배양한다. 다음날, 세포를 화합물(10 uM 최고 농도, 3배 희석 및 11회 용량)로 처리한다. 10 uM Tremetinib(MCE, cat. HY-10999/CS-0060)을 대조군으로 사용한다. Tecan: HP D300E를 사용하여 화합물을 분배한다. 5일 동안 인큐베이션한 후, 제조업체의 프로토콜에 따라 celltiter-glo 발광 검정 키트(Promega, cat. G7573)를 사용하여 BioTek 플레이트 판독기를 사용하여 세포 생존력을 측정한다. 그런 다음 데이터를 Dotmatics로 불러오고 Lavenberg-Marquardt 4 매개변수 적합 절차를 사용하여 차등 기울기를 이용하여 EC50을 계산한 Dotmatics에서 처리한다.

[5101] **실시예 311: 인간 환자의 치료**

[5102] 암(예를 들어, 본원에 개시된 KRAS 매개 암)을 앓고 있는 인간 환자에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 표 1의 화합물)을 투여할 수 있다. 치료는 종양의 성장을 늦추거나 중단시키거나, 종양 부피 또는 덩어리를 감소시키거나, 환자에게서 종양을 근절할 수 있다.

[5103] 특정 인용에 의해 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[5104] 전술한 발명은 이해의 명확성을 위해서 예증 및 예시의 방식에 의해 약간 상세하게 기술되었지만, 약간의 특정 변화 및 변형이 실시될 것이라는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 따라서, 설명과 실시예가 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.