(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0022142
(43) 공개일자 2025년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/08 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/08 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000509
(22) 출원일자(국제) 2023년06월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068132
(87) 국제공개번호 WO 2023/240188
국제공개일자 2023년12월14일
(30) 우선권주장
63/351,132 2022년06월10일 미국(US)
63/482,726 2023년02월01일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
콘다케스, 매튜 레오
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
시빌로, 리타 리
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **KRAS 억제제로서의 피리도[4,3-D]피리미딘 유도체**

(57) 요 약

본 개시내용은 KRAS 억제제를 제공한다. 화합물을 사용하여 암을 치료하는 방법도 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/10 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)

(72) 발명자
브론슨, 조앤 제벳
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
파커, 마이클 에프.
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
펑크, 브리안드 에드워드
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

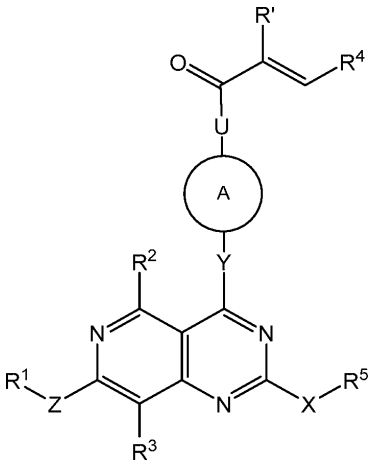
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



(상기 식에서,

U는 결합 또는 NH이고;

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

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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

Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 융합된, 또는 스피로사이클릭 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되고;

R'은 할로이고;

R^4는 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고; 여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬의 사이클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬의 헤테로사이클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 아지도C_1-C_6알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로아릴C_1-C_3알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로 선택적으로 치환되고; 헤테로아릴C_1-C_3알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 (NR^xR^y)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되거나;

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 것은 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택되고;

R^x 및 R^y 중 하나는 수소이고, 다른 것은 -C(O)C_1-C_6알킬헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴은 옥소 기로 선택적으로 치환됨).

청구항 2

제1항에 있어서,

U는 결합 또는 NH이고;

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

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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

Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 융합된, 또는 스피로사이클릭 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되고;

R'은 할로이고;

R^4는 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고; 여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬의 사이클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬의 헤테로사이클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로 선택적으로 치환되고; 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되거나;

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 것은 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

U는 결합 또는 NH이고;

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

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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

Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내

지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 융합된, 또는 스피로사이클릭 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되고;

R'은 할로이고;

R^4는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 고리이고; 여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬의 사이클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬의 헤테로사이클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로 선택적으로 치환되고; 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되거나;

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 것은 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 NR^f인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

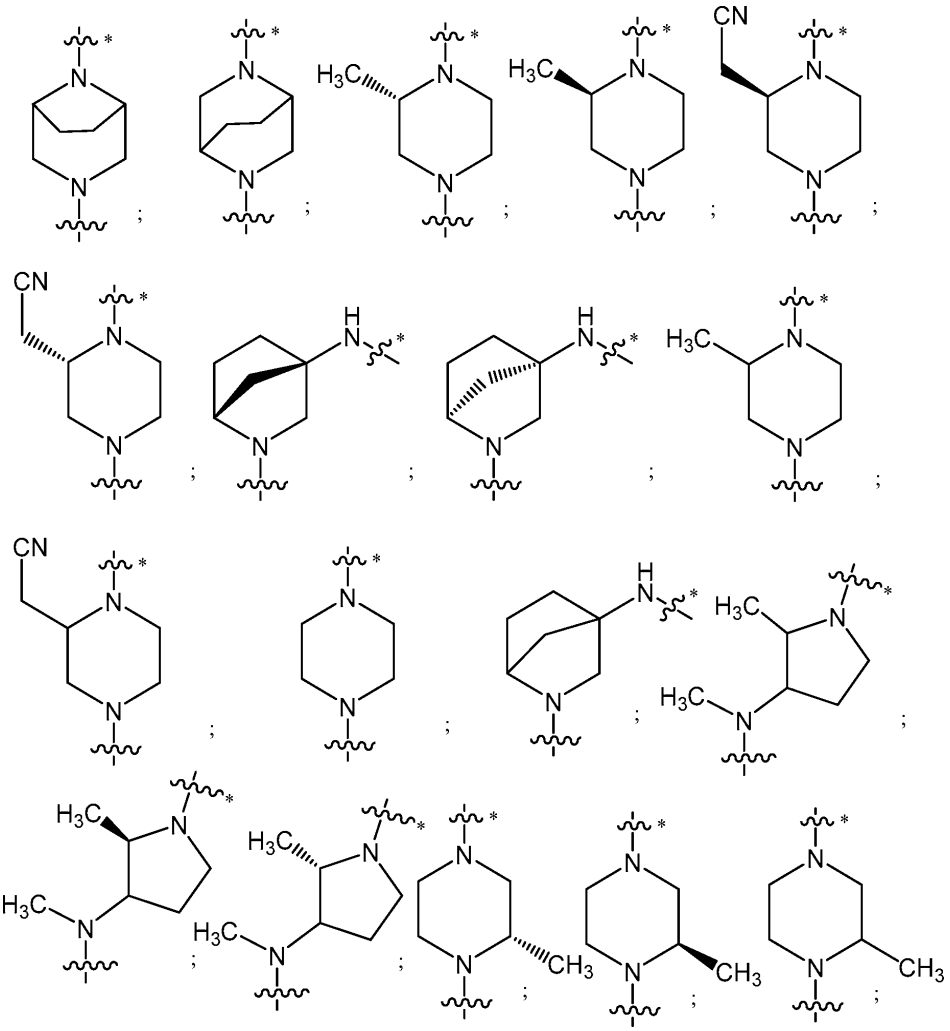
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 NCH_3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

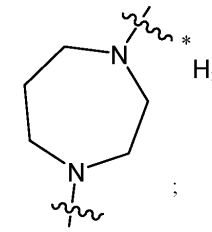
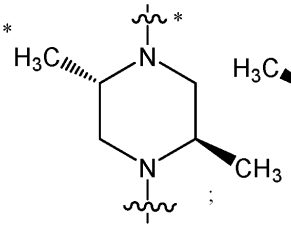
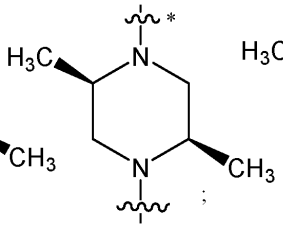
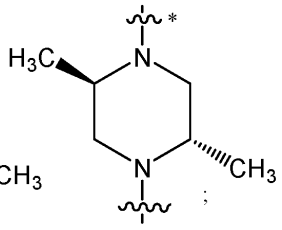
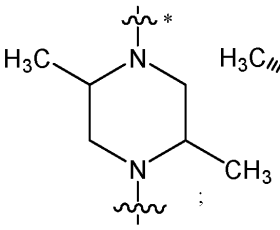
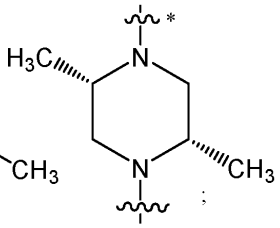
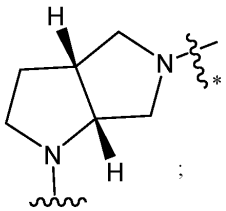
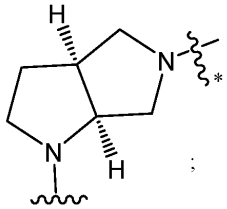
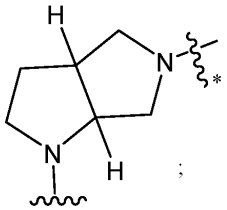
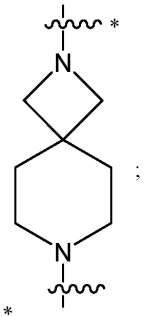
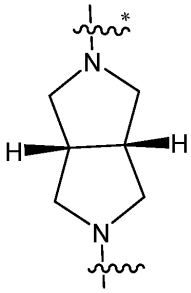
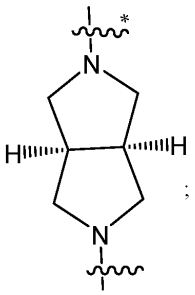
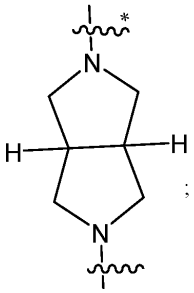
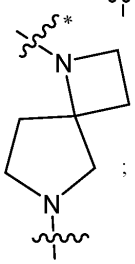
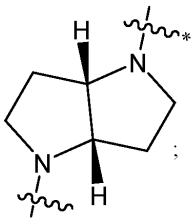
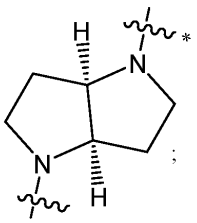
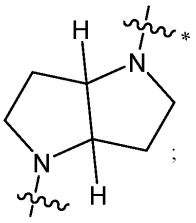
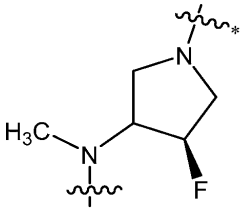
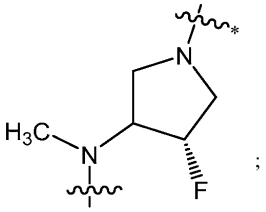
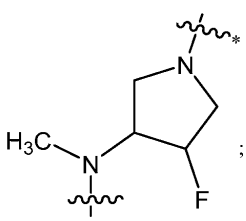
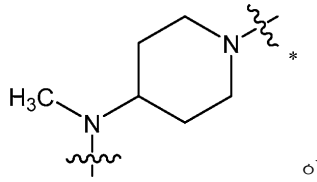
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1 개 또는 2 개의 질소 원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 9-원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 스피로사이클릭, 또는 융합된 포화 고리 시스템인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A-U는




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;
및

이고,

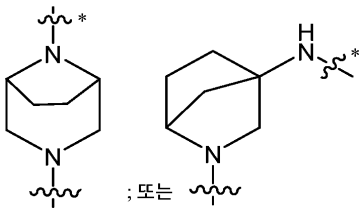
상기 식에서,

〰*는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

----는 Y에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A-U는


;또는

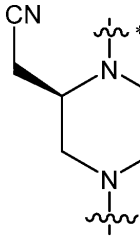
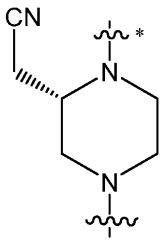
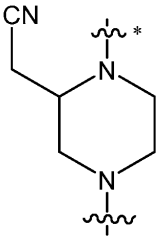
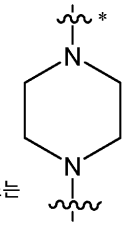
이고; 상기 식에서,

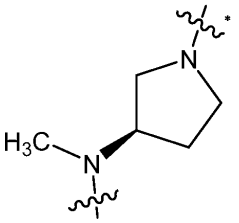
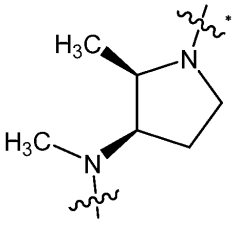
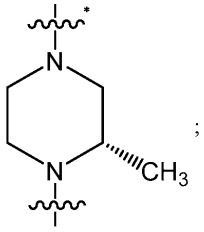
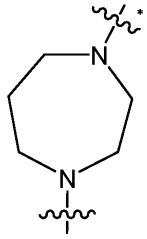
~~~*는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

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

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A-U는


;

;

;또는



;

;

;

이고,

상기 식에서,

~~~*는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

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

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소 또는 메톡시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 메틸 또는 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적

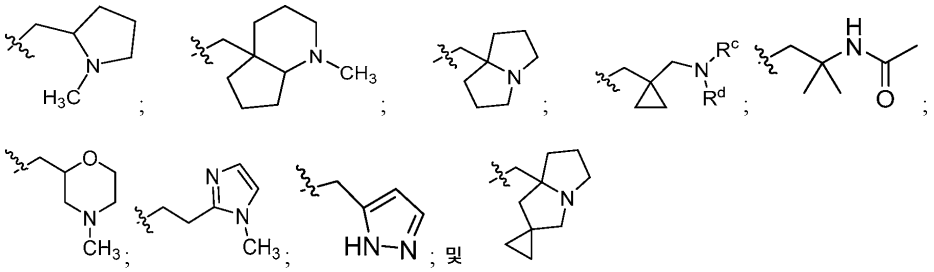
으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

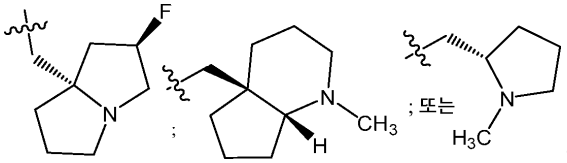


(상기 식에서, 각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환됨).

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, R^6은 3-원 내지 5-원 모노사이클릭 고리 시스템, 8-원 또는 9-원 바이사이클릭 융합 포화 고리 시스템, 또는 10-원 트리사이클릭 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1 개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 및 (4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 기로 선택적으로 치환되고; (4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 할로 기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

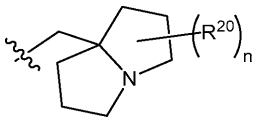
청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는  이고;

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

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는

 이고;

상기 식에서, n은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^{20}은 할로이고;

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

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1 개, 2 개 또는 3 개의 질소 원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이고, 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 질소 및 황으로부터 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 고리이고, 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10}아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

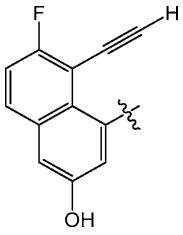
제1항 내지 제21항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제21항, 제25항, 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 나프틸이고, 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제21항, 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은

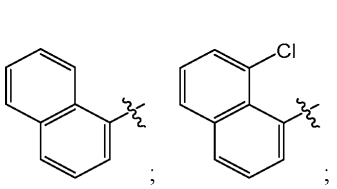


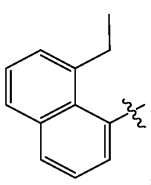
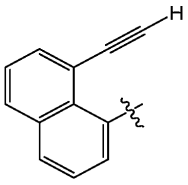
이고;

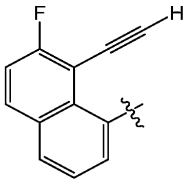
상기 식에서, 〰는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

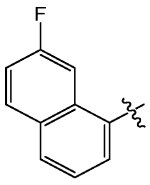
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은

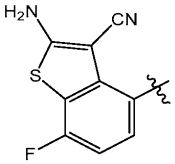

;

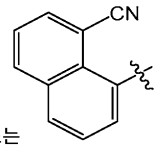
;

;


;


;



;


; 또는


이고;

상기 식에서, 〰는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

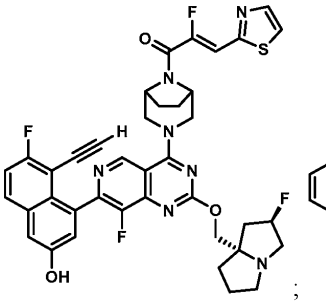
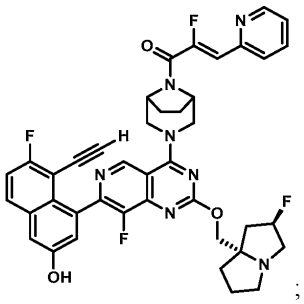
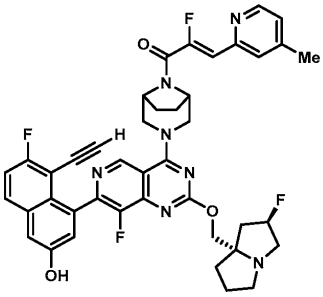
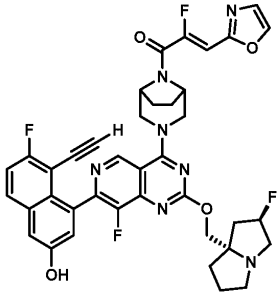
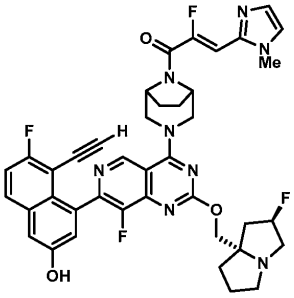
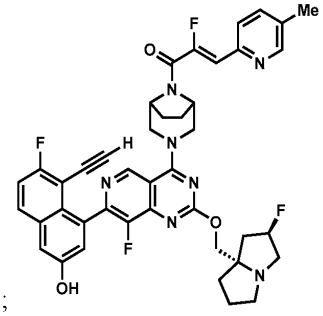
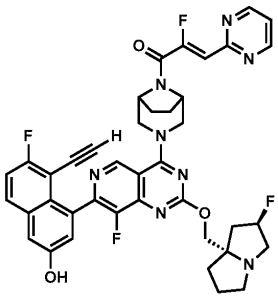
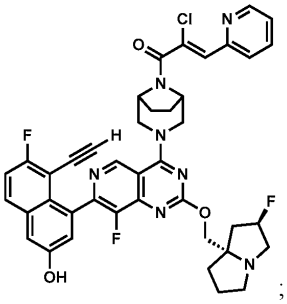
제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R'은 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

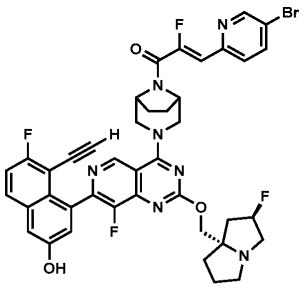
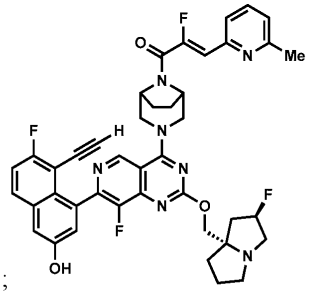
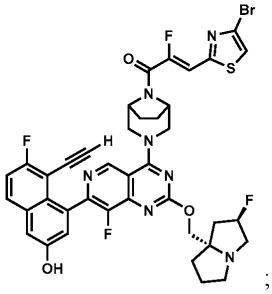
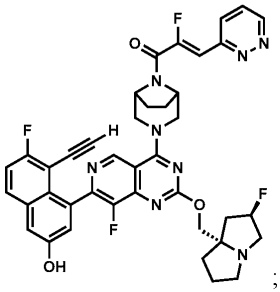
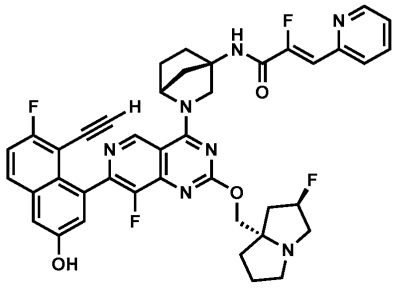
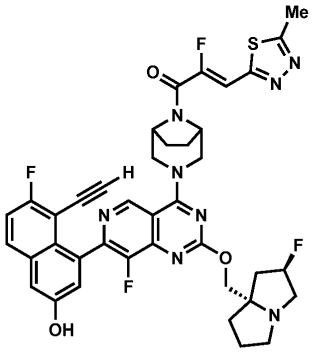
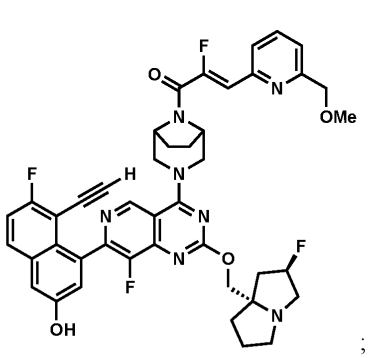
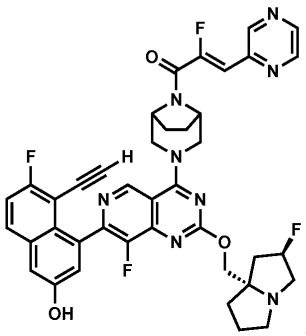
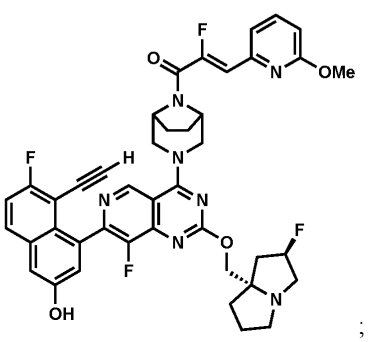
청구항 31

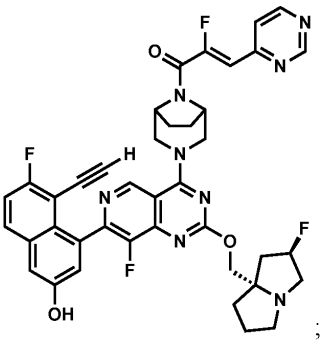
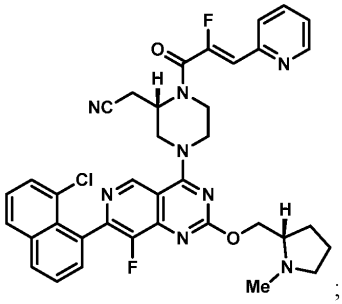
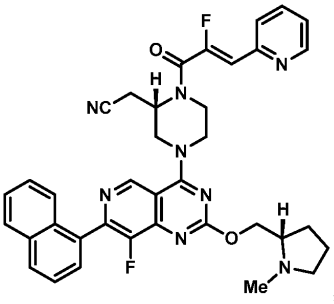
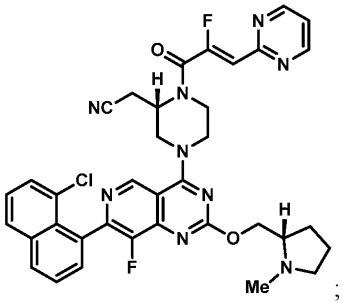
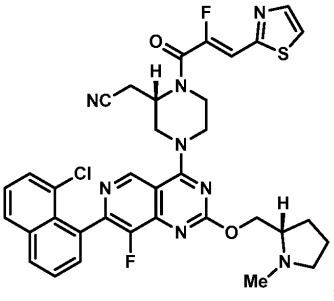
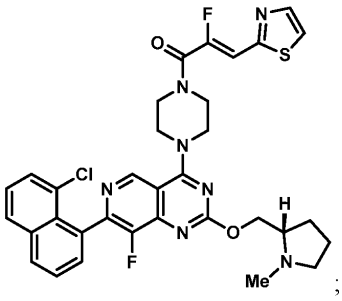
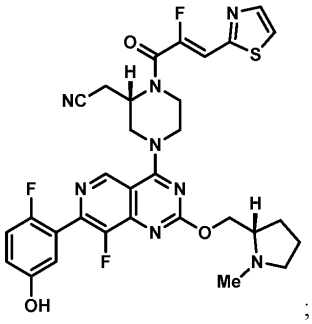
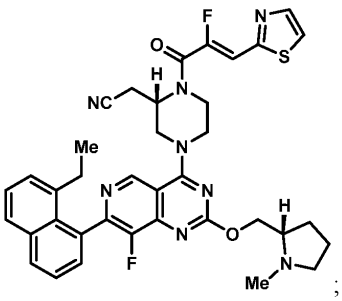
제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R'은 클로로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

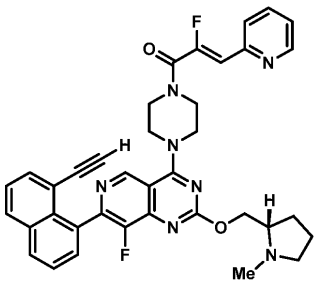
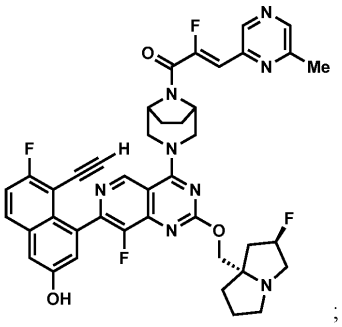
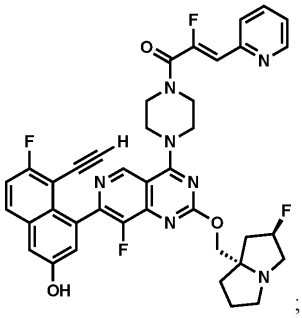
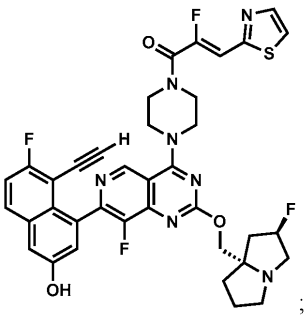
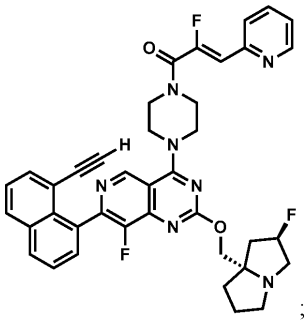
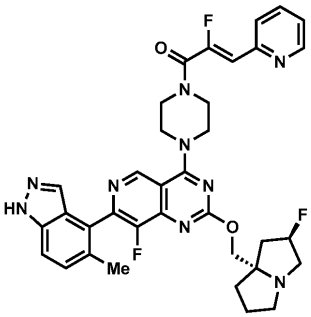
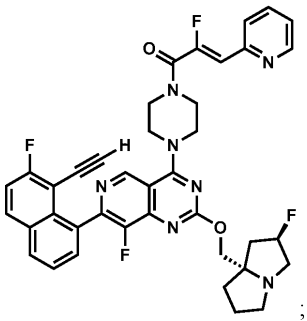
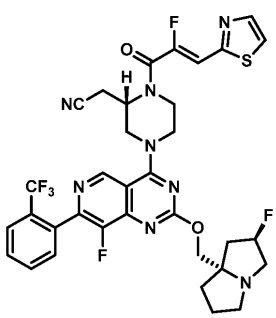
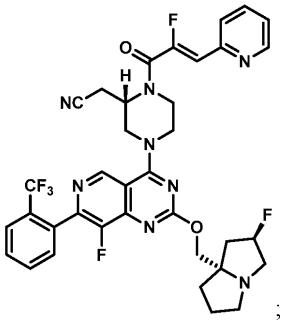
청구항 32

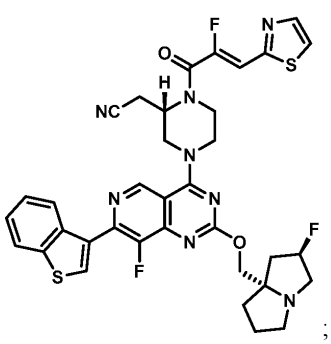
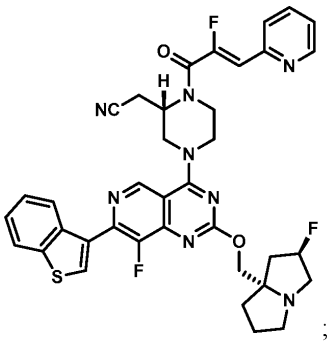
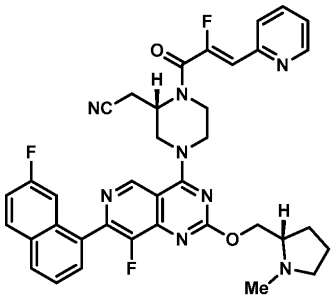
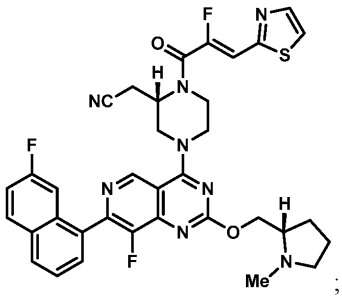
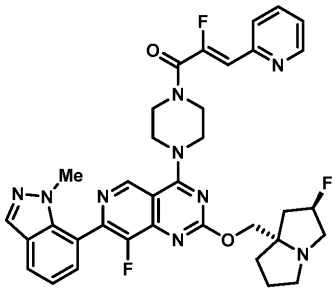
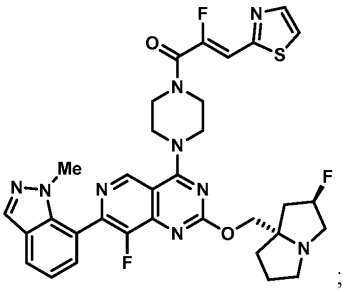
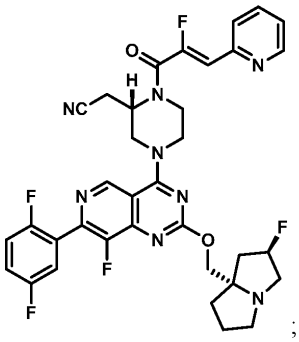
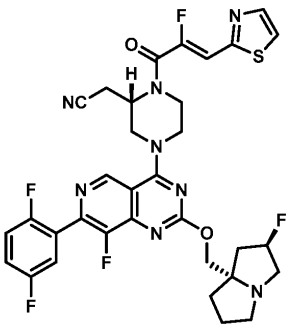
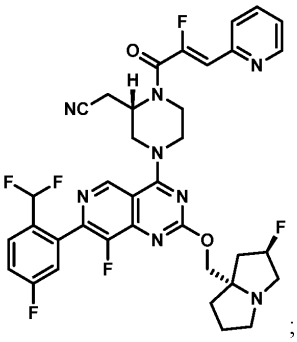
하기로 구성되는 군으로부터 선택되는, 화합물:

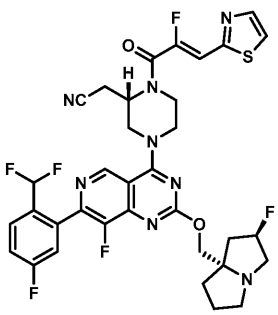
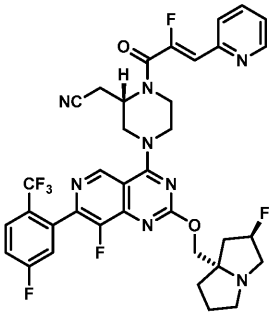
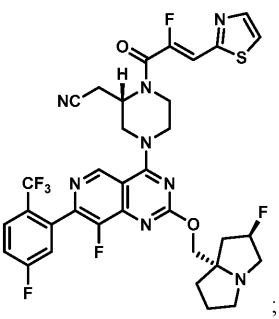
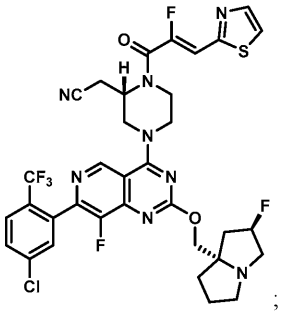
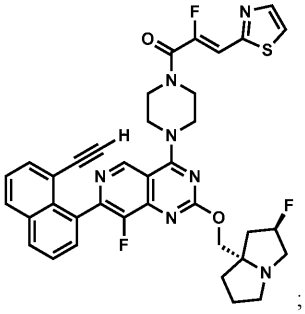
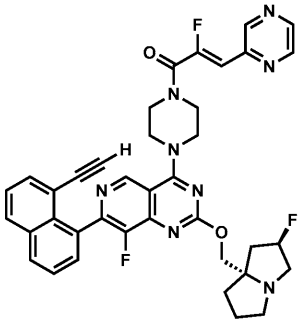
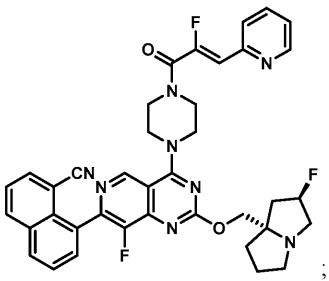
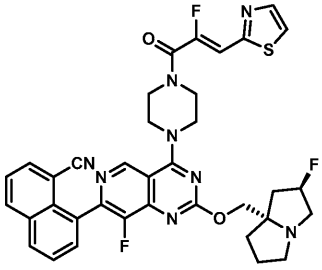
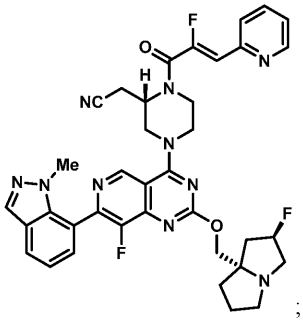

;

;

;

;

;

;

;

;

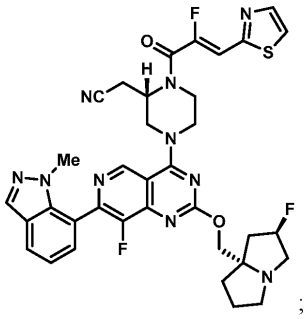
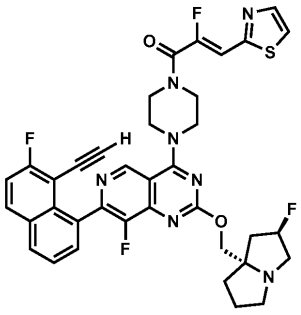
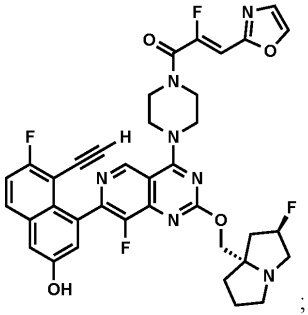
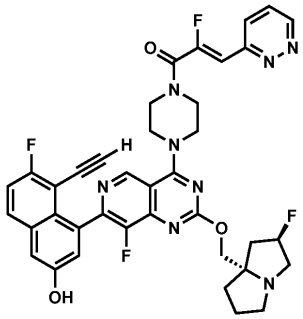
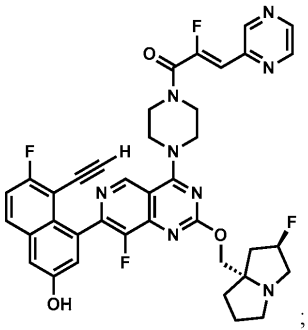
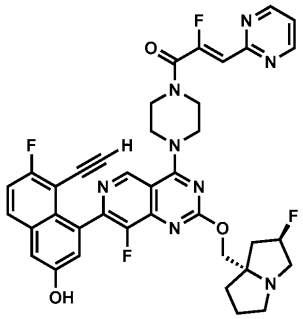
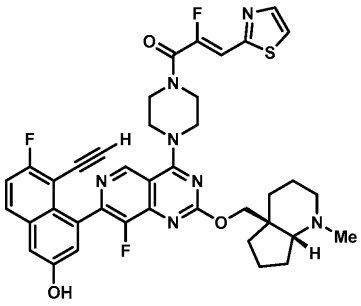
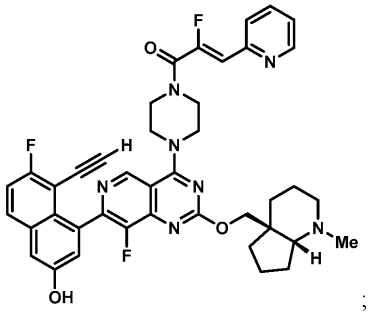

;

;

;

;

;

;

;

;

;

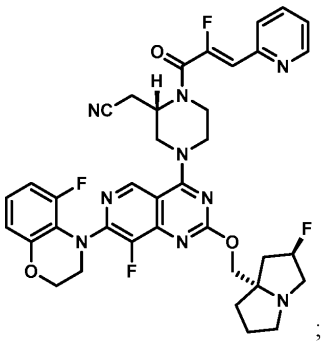
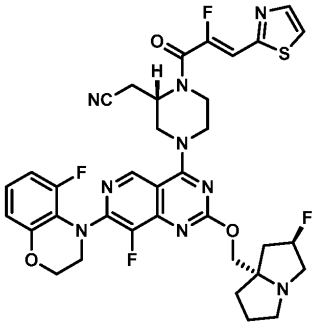
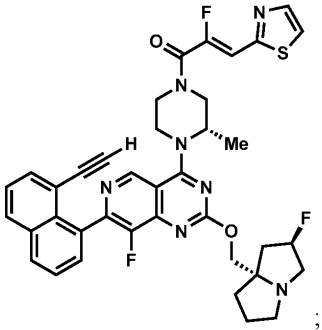
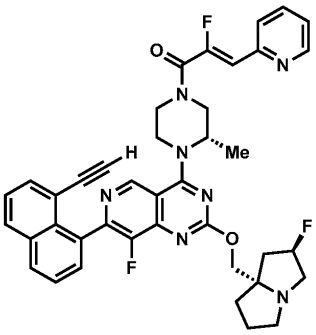
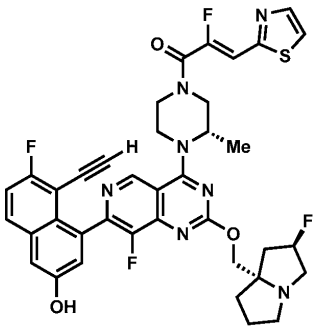

;

;

;

;

;

;

;

;

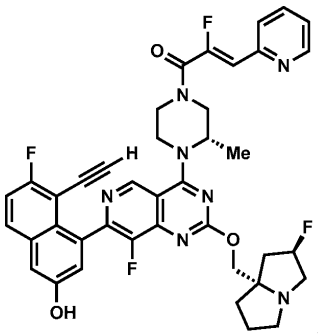
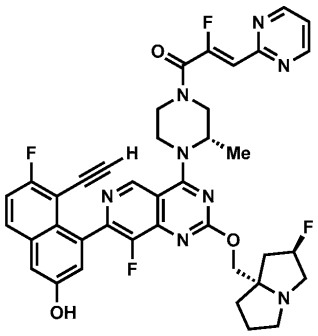
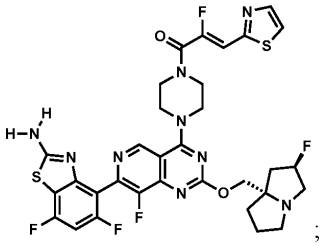
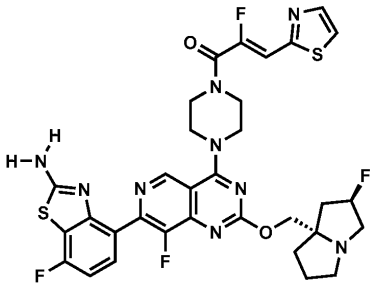
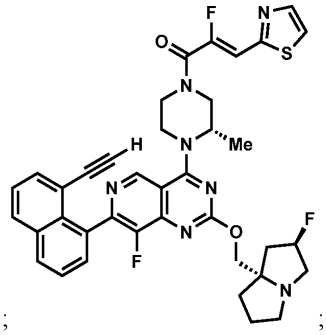
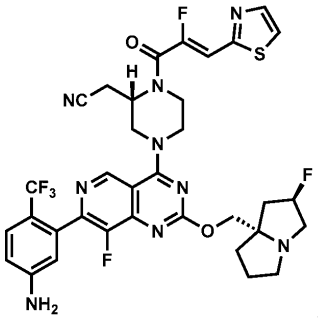
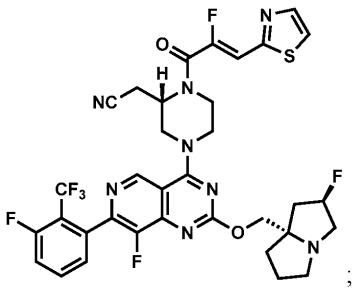

;

;

;

;

;

;

;

;

;

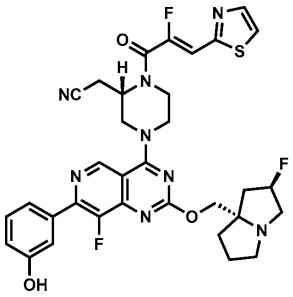
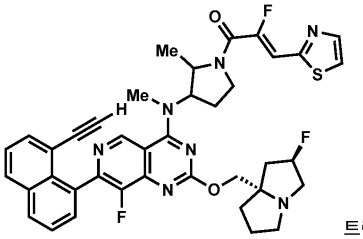

;

;

;

;

;

;

;

;

;

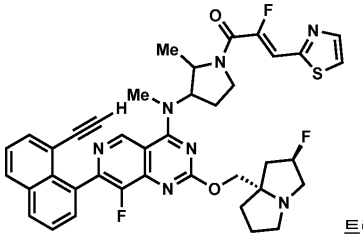

;

;

;

;

;

;

;

;

;

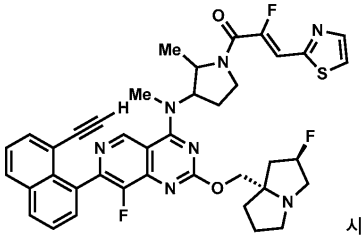

;

;

;

;

;

;

;

;

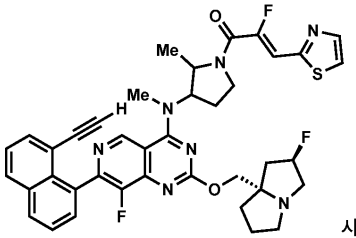

;

;

;

;

;

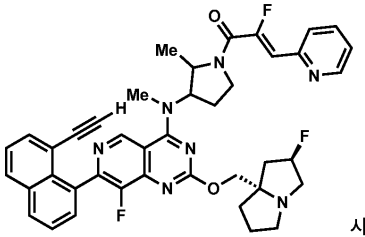

;

;

;

;

;

;

;

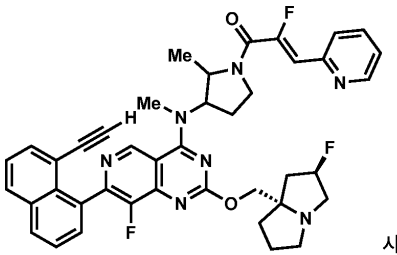


; 트랜스-이성질체 1;


트랜스-이성질체 2;

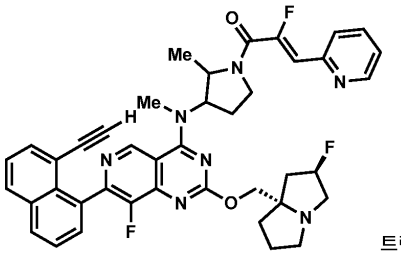

시스-이성질체 1;


시스-이성질체 2;

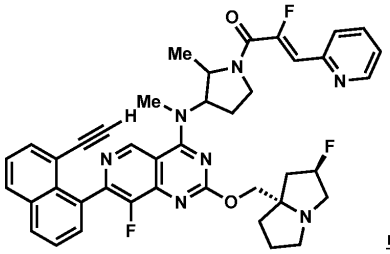

시스-이성질체 1;



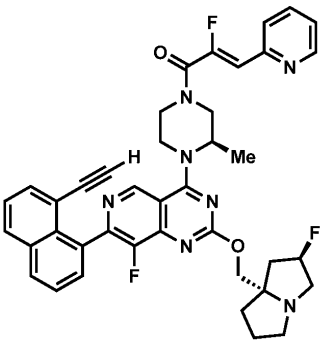
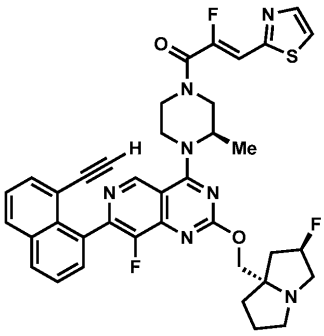
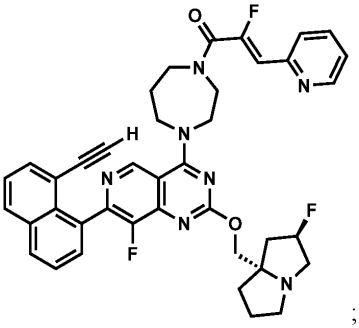
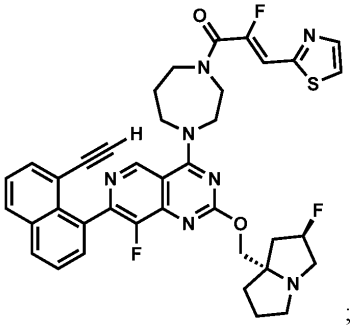
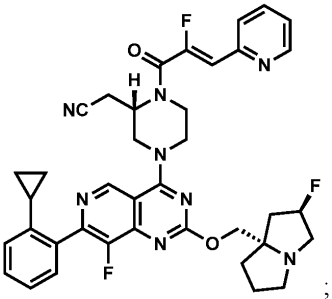
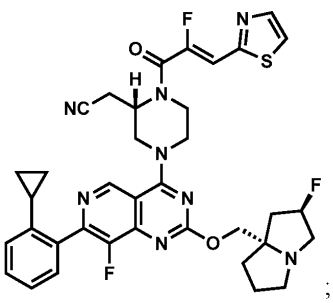
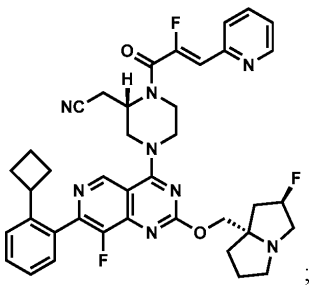
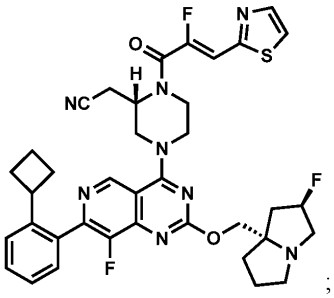
시스-이성질체 2;

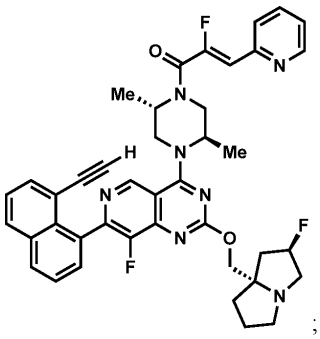
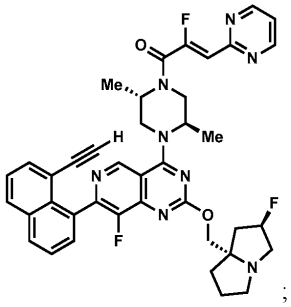
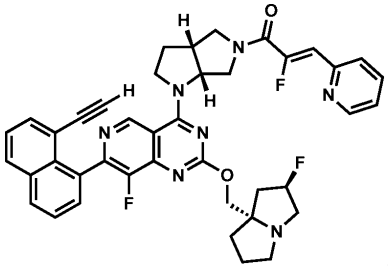
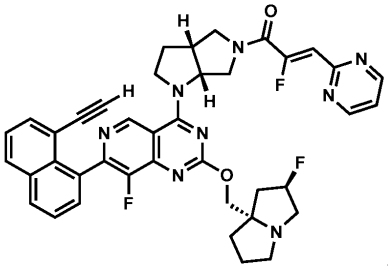
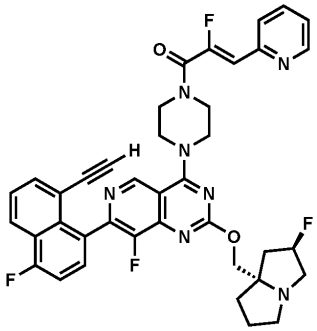
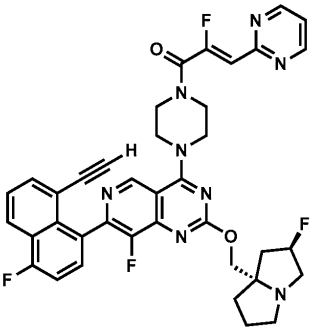
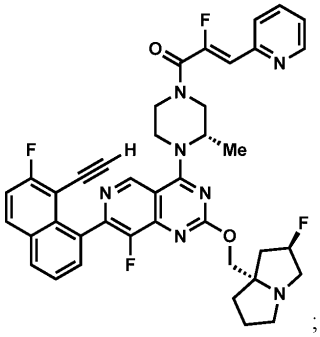
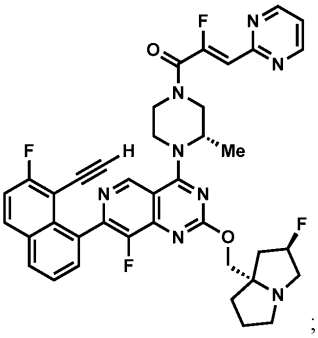


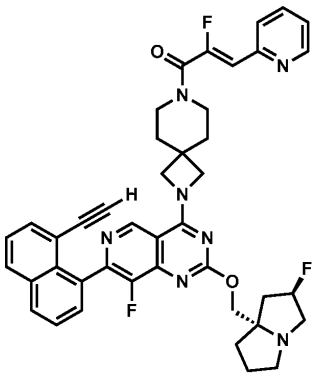
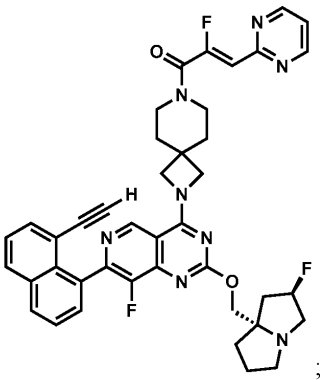
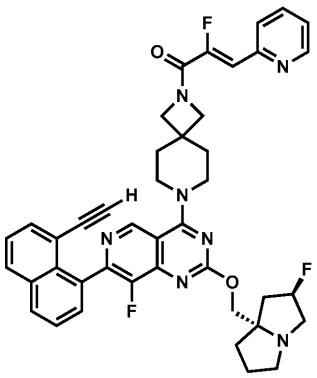
트랜스-이성질체 1;

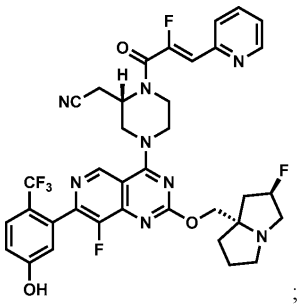
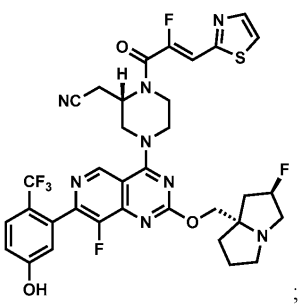
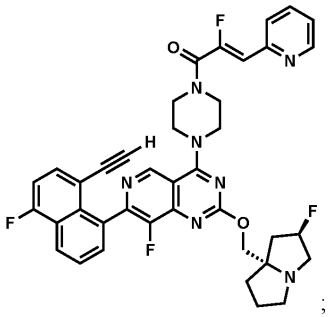
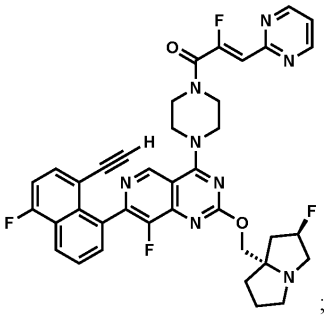
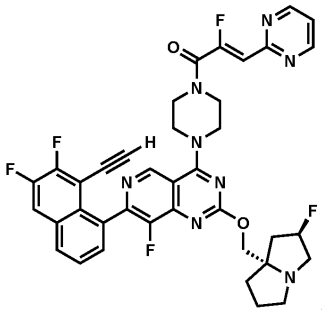
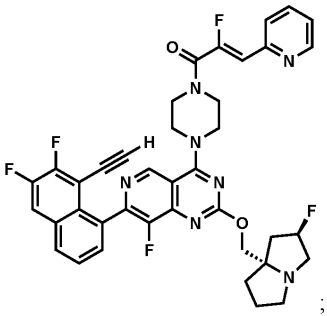
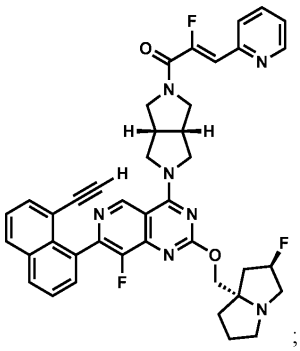
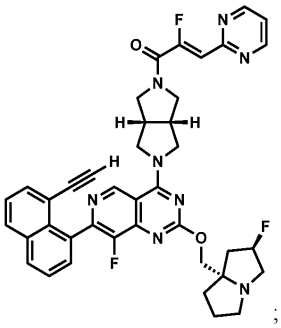


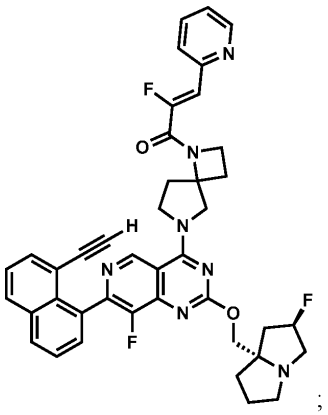
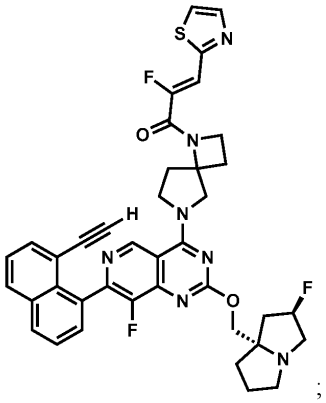
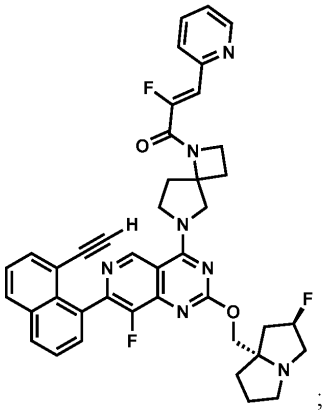
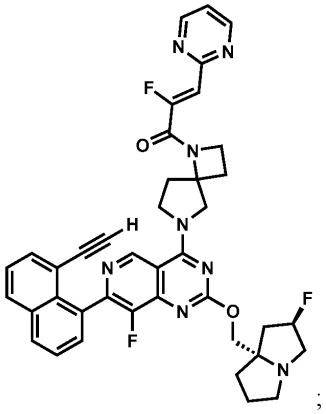
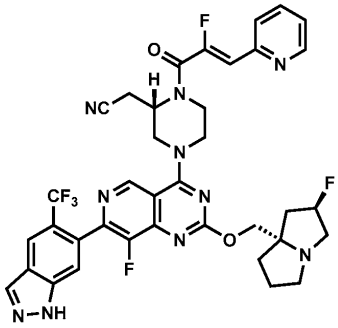
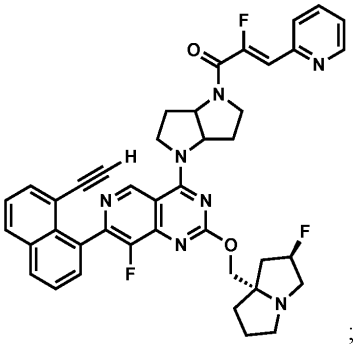
트랜스-이성질체 2;

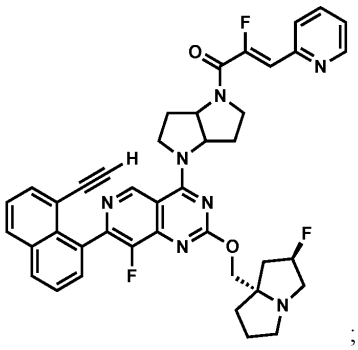
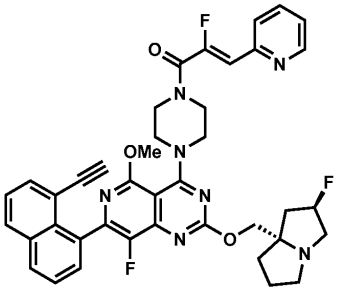
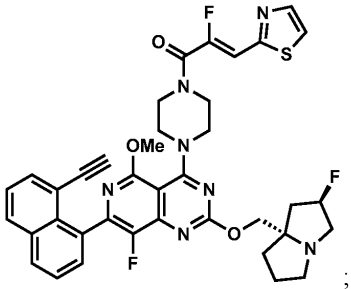
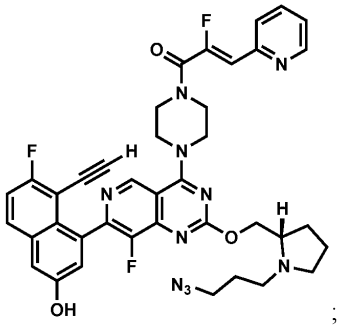
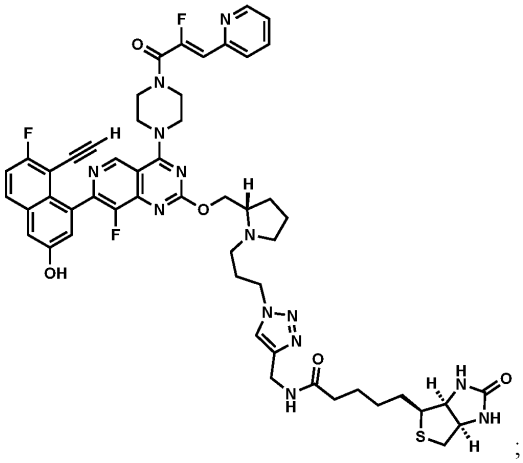

;

;

;

;

;

;

;

;

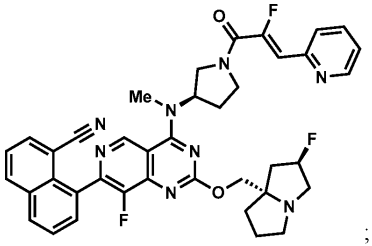
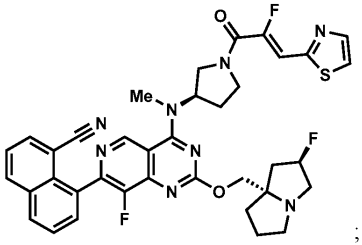
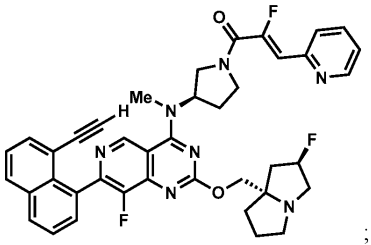
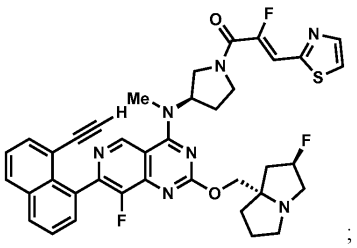
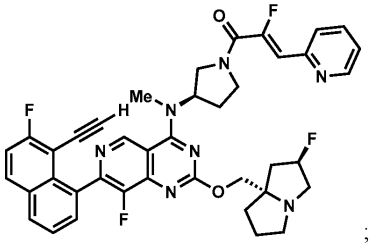
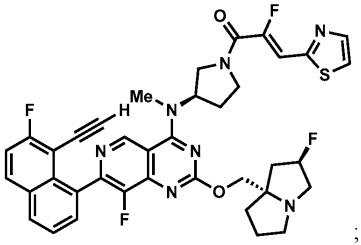
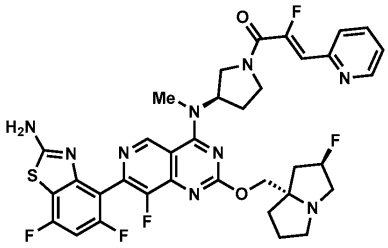
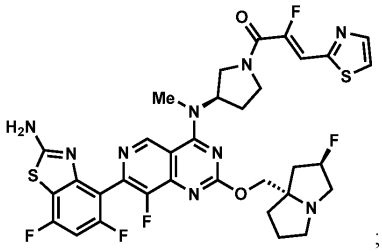
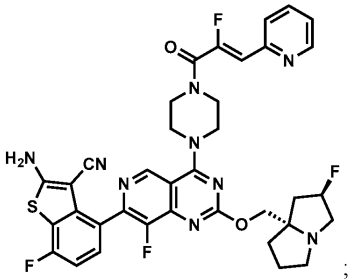
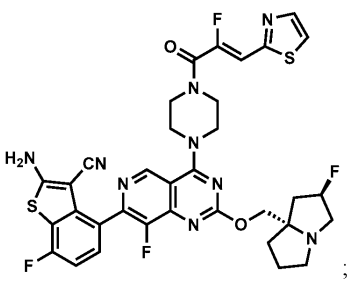

;

;

;

;

;

;

;

;

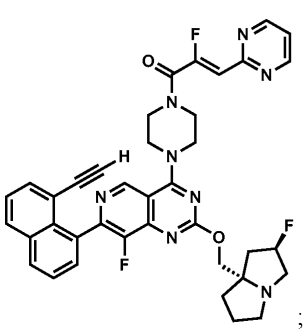
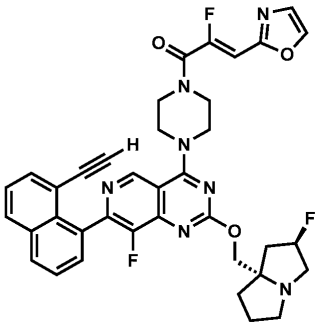
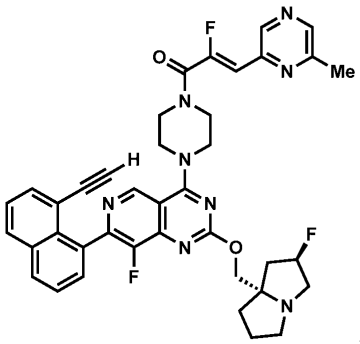
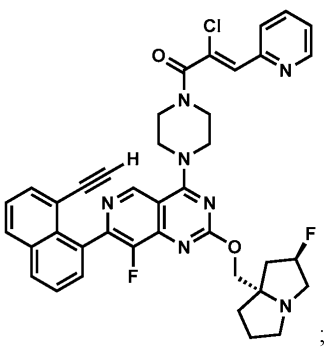
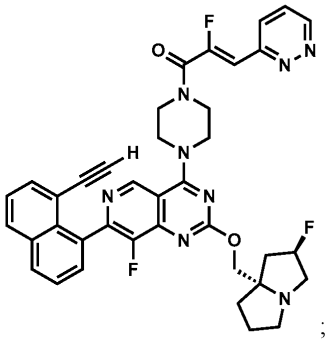
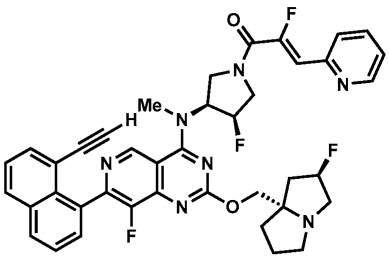
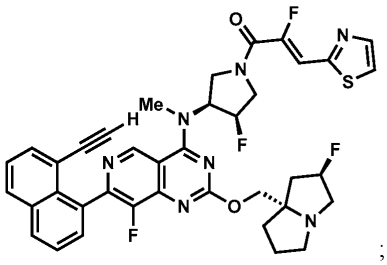
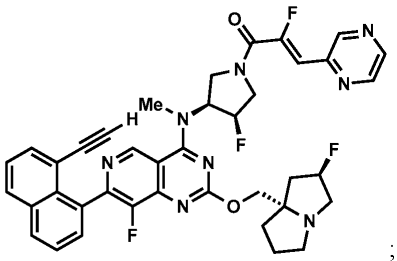
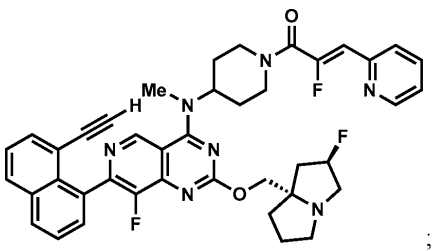
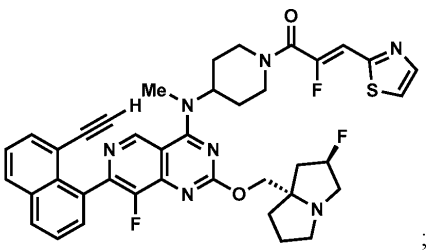
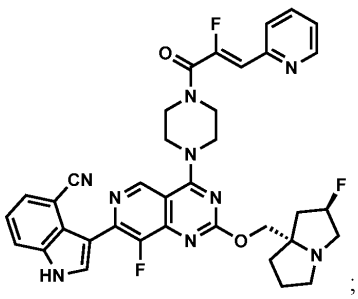
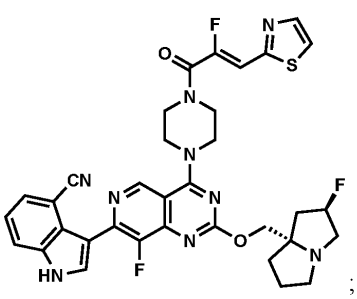

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; 및

;

또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

하기로 구성되는 군으로부터 선택되는, 화합물:

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-클로로-3-(피리미딘-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-3-(5-브로모피리딘-2-일)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-N-((1R,4R)-2-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴아미드;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥

탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(S,Z)-1-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(S,Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-

1-온;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

8-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

8-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-

1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(2-아미노-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 1;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 2;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 ;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 2;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 1;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-

7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 2;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 1;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 2;

(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-((2S,5R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(2-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(2-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(7-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-플루오로-3-

(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온

(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

N-((1-(3-((S)-2-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드;

8-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

8-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프

-2-엔-1-온;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(2-아미노-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

3차-부틸
(5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트;

2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴;

2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-2-클로로-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-

7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

3-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴; 및

3-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴;

또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 경구 투여형.

청구항 36

KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

KRAS G12C 억제에 감수성인 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS G12C 억제에 감수성인 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 방법은 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 폐암, 대장암, 췌장암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 위암 또는 자궁암인, 방법.

청구항 40

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 방법은 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 비-소세포 폐암인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2023 년 2월 1일에 출원된 미국 가출원 제63/482,726호 및 2022년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 제63/351,132호의 우선권 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 KRAS 억제제를 제공한다. 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법도 제공된다.

배 경 기 술

[0005] KRAS 종양유전자는 수많은 세포 신호전달 과정에 관여하는 GTPase의 RAS 패밀리의 구성원이다. KRAS 돌연변이는 모든 종양의 최대 30%에 존재하는 기능 획득 돌연변이이며, 췌장암의 경우에는 90%에까지 이른다. KRAS는 다중 티로신 키나제로부터 수신된 상류 세포 신호를 하류 이펙터로 전달하여 세포 증식을 포함하는 매우 다양한 과정을 조절하기 위해 불활성(GDP-결합) 상태와 활성(GTP-결합) 상태 사이를 사이클링하는 분자 스위치 역할을 한다. KRAS 1차 아미노산 서열의 코돈 12 및 코돈 13에서 미스센스 돌연변이를 초래하는 단일 뉴클레오티드 치환은 폐 선암종에서 대략 40%의 KRAS 유도 돌연변이를 포함하며, G12C 전환이 가장 일반적인 활성화 돌연변이이다. KRAS G12C 돌연변이는 폐 선암종의 약 13% 및 대장 선암종의 약 3%에서 발생되며, 유방, 방광, 자궁경부, 난소, 췌장 및 자궁의 암에도 존재한다.

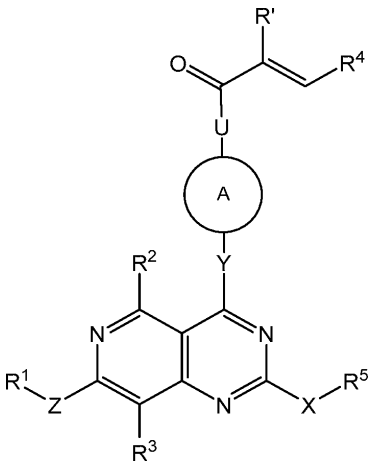
[0006] KRAS를 표적화하기 위한 몇 가지 성공적이지 못한 노력에도 불구하고, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자와 같은 이펙터를 파괴하고 KRAS G12C를 표적화하는 화합물을 포함하여, KRAS 활성을 억제하는 화합물이 고도로 바람직하다. 명백히, KRAS의 억제제, 특히 KRAS G12C 와 같은 활성화 KRAS의 돌연변이체의 억제제를 개발하기 위한 관심 및 노력이 계속되고 있는 상태이다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은, 다른 KRAS G12C 억제제와 달리, 본 개시내용의 화합물이 활성인 KRAS G12C$^{(ON)}$ 형태의 KRAS G12C 단백질을 표적화한다는 발견에 부분적으로 기초한다. G12C^{ON} 형태의 KRAS, G12C를 억제함으로써, 청구된 화합물은 KRAS G12C 억제에 대한 암의 저항성을 감소시키고/시키거나 임상에서 증가된 효능을 나타낼 것으로 예상된다. 이론으로 국한되지 않으면서, G12C^{ON} 형태의 KRAS G12C의 억제는 화학식 I의 피리도피리미딘 고리의 위치 4에 있는 치환기로 인한 것일 수 있다.

[0008] 제1 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0009] [화학식 I]

[0010] 

[0011] (상기 식에서,

[0012] U는 결합 또는 NH이고;

[0013] Z는 결합, O, NR^{e} 또는 CR^{e}R^{f}이고, 여기서 R^{e} 및 R^{f}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0014] R^{1}은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐,

C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0015] R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택되고;

[0016] Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0017] A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 융합된, 또는 스피로사이클릭 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0018] R'은 할로이고;

[0019] R^4는 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고; 여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0020] X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0021] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^bC_1$-C_6알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬의 사이클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬의 헤테로사이클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 아지도C_1-C_6알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로아릴C_1-C_3알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로 선택적으로 치환되고; 헤테로아릴C_1-C_3알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 및 $(NR^xR^y)C_1$-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0022] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

[0023] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 것은 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택되고;

[0024] R^x 및 R^y 중 하나는 수소이고, 다른 것은 -C(O)C_1-C_6알킬헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴은 옥소 기로 선택적으로 치환됨).

[0025] 일부 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서,

[0026] U는 결합 또는 NH이고;

[0027] Z는 결합, O, NR^e 또는 CR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0028] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0029] R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택되고;

[0030] Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0031] A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 융합된, 또는 스피로사이클릭 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0032] R'은 할로이고;

[0033] R^4는 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고; 여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0034] X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0035] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^bC_1$-C_6알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬의 사이클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬의 헤테로사이클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로 선택적으로 치환되고; 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0036] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

[0037] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 것은 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알

킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택된다.

[0038] 일부 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서,

[0039] U는 결합 또는 NH이고;

[0040] Z는 결합, O, NR^e 또는 CR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0041] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0042] R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택되고;

[0043] Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0044] A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 융합된, 또는 스피로사이클릭 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0045] R'은 할로이고;

[0046] R^4는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 고리이고; 여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0047] X는 O 또는 NR^{16}이고, 여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬이고;

[0048] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^bC_1$-C_6알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴C_1-C_6알킬의 아릴 부분, C_3-C_6사이클로알킬, C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬의 사이클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_6알킬의 헤테로사이클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로 선택적으로 치환되고; 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환되거나;

[0049] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 기로부터 독립적으

로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

[0050] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 것은 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택된다.

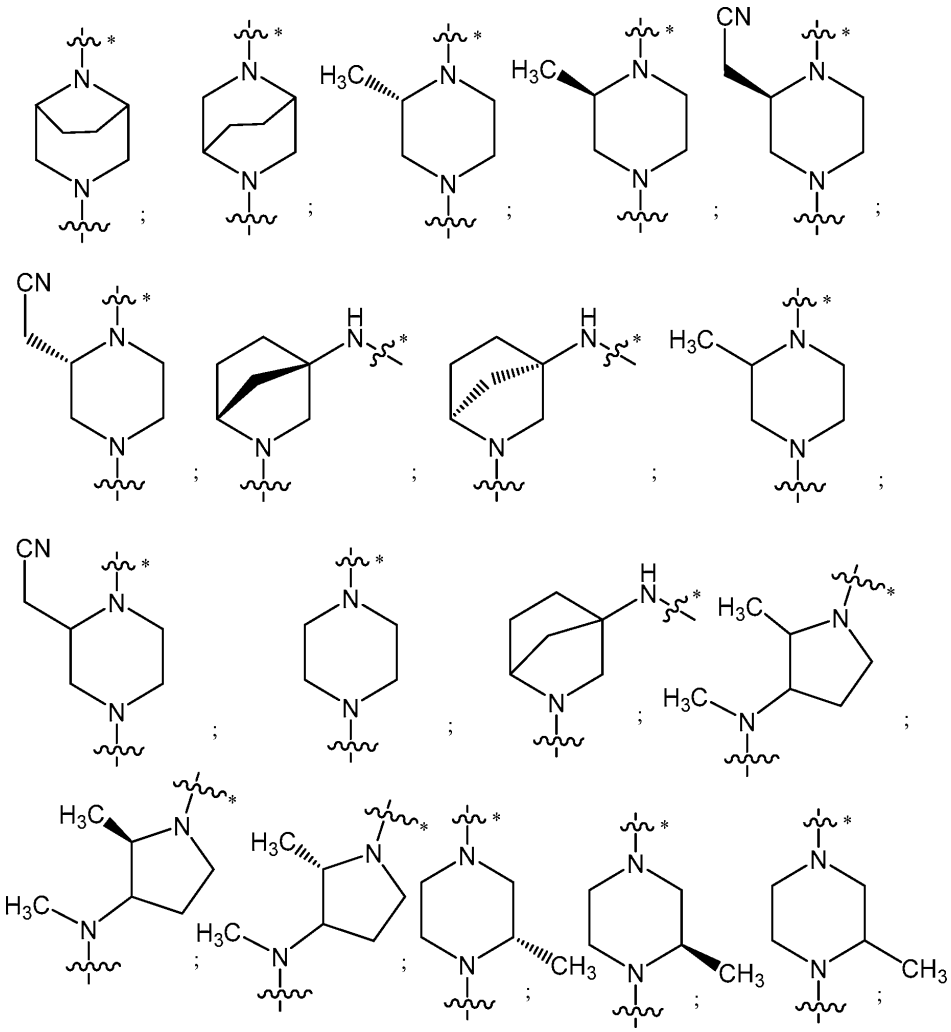
[0051] 일부 양태에서, R^4는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 고리이다.

[0052] 일부 양태에서, Y는 결합이다.

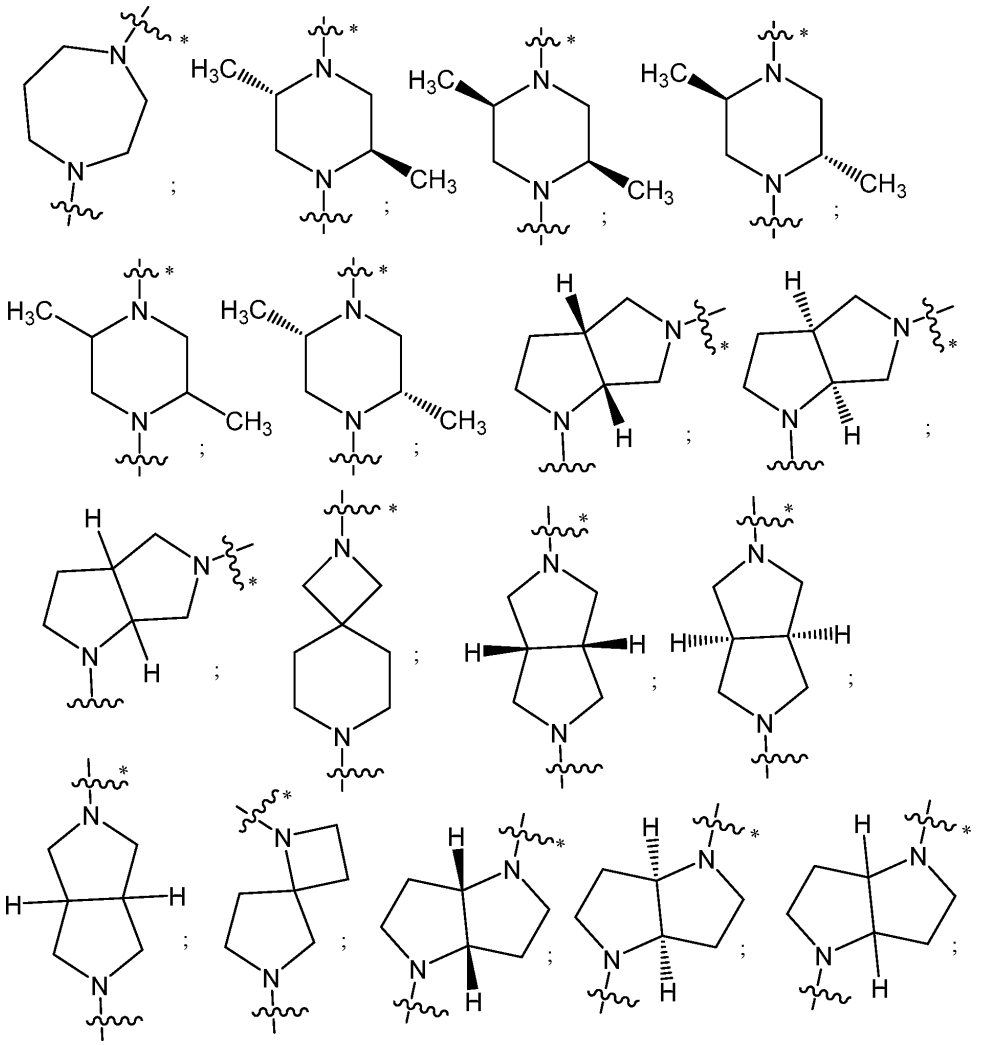
[0053] 일부 양태에서, Y는 NR^f이다. 특정 양태에서, Y는 NCH_3이다.

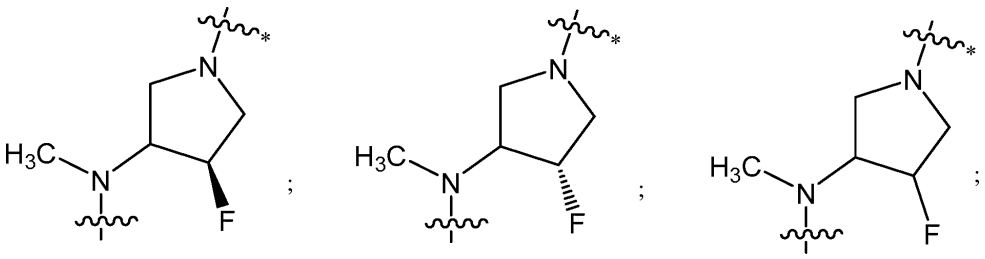
[0054] 일부 양태에서, A는 1 개 또는 2 개의 질소 원자를 선택적으로 함유하는 4-원 내지 9-원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 브릿징된, 스피로사이클릭, 또는 융합된 포화 고리 시스템이다.

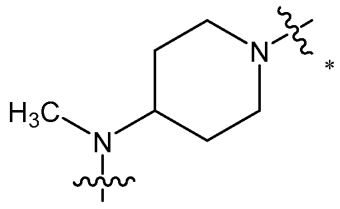
[0055] 일부 양태에서, A-U는



[0056]

[0057] 

[0058] 

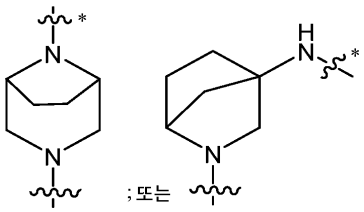
[0059] 및  이고;

[0060] 상기 식에서,

[0061] ~~*는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

[0062] ~~는 Y에 대한 부착점을 나타낸다.

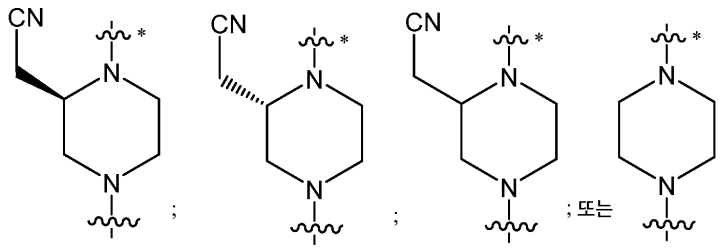
[0063] 일부 양태에서, A-U는

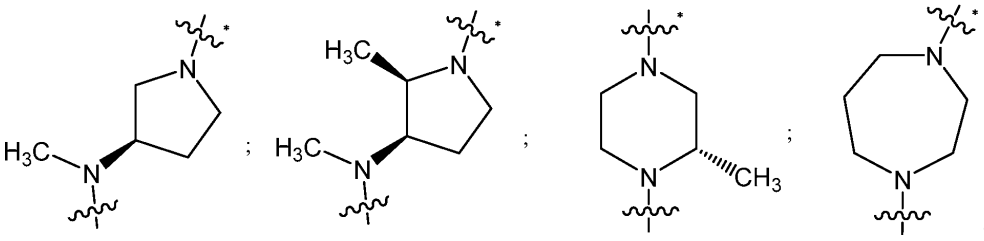
[0064]  ;또는 이고; 상기 식에서,

[0065] ~~*는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

[0066] ~~는 Y에 대한 부착점을 나타낸다.

[0067] 일부 양태에서, A-U는

[0068]  ; ; ;또는

 이고;

[0069] 상기 식에서,

[0070] ~~*는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

[0071] ~~는 Y에 대한 부착점을 나타낸다.

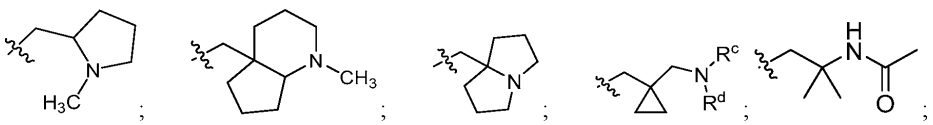
[0072] 일부 양태에서, R^2는 수소 또는 메톡시이다.

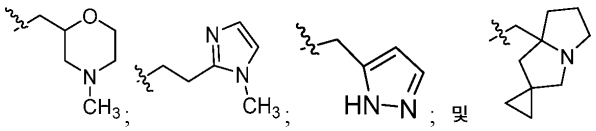
[0073] 일부 양태에서, R^3은 할로이다.

[0074] 일부 양태에서, R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환된다. 일부 양태에서, R^4는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리는 메틸 또는 할로로 선택적으로 치환된다.

[0075] 일부 양태에서, X는 O이다.

[0076] 일부 양태에서, R^5는 하기로부터 선택된다:

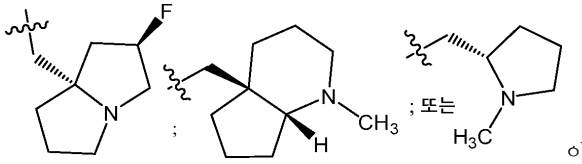
[0077] 

[0078] 

[0079] (상기 식에서, 각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 선택적으로 치환됨).

[0080] 일부 양태에서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, 여기서 R^6은 3-원 내지 5-원 모노사이클릭 고리 시스템, 8-원 또는 9-원 바이사이클릭 융합 포화 고리 시스템, 또는 10-원 트리사이클릭 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1 개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 및 (4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개 또는 2 개의 기로 선택적으로 치환되고; (4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로사이클릴 부분은 추가로 할로 기로 선택적으로 치환된다.

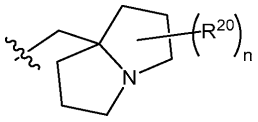
[0081] 일부 양태에서, R^5는

[0082] 

이고;

[0083] 상기 식에서, ~~~는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0084] 일부 양태에서, R^5는

[0085] 

이고;

[0086] 상기 식에서,

[0087] n은 0, 1, 또는 2이고;

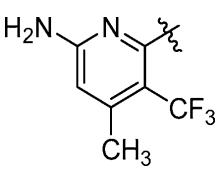
[0088] 각각의 R^{20}은 할로이고;

[0089] ~~~는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0090] 일부 양태에서, Z는 결합이다.

[0091] 일부 양태에서, R^1은 1 개, 2 개 또는 3 개의 질소 원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0092] 일부 양태에서, R^1은

[0093] 

이고;

[0094] 상기 식에서, ~~~는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

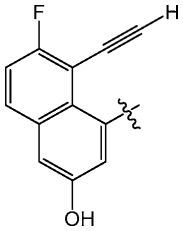
[0095] 일부 양태에서, R^1은 질소 및 황으로부터 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 고리이며, 여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선

택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0096] 일부 양태에서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4 사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 고리이다.

[0097] 일부 양태에서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4 사이클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10}아릴이다. 일부 양태에서, R^1은 C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 치환된 나프틸이다. 일부 양태에서, R^1은 나프틸이고, 여기서 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 기로 치환된다.

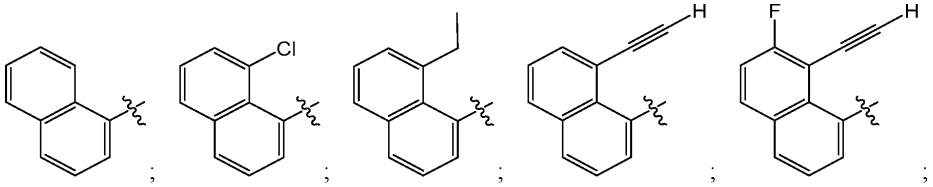
[0098] 일부 양태에서, R^1은

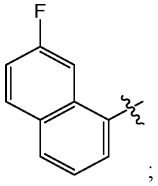
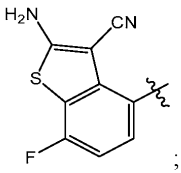
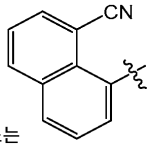


[0099] 이고;

[0100] 상기 식에서, 〰는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0101] 일부 양태에서, R^1은

[0102]  ; ; ; ; ;

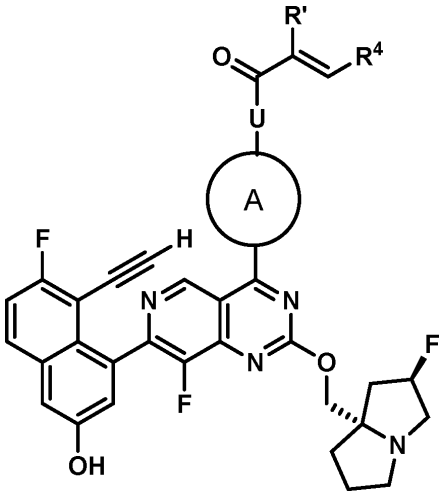
[0103]  ;  ; 또는  이고;

[0104] 상기 식에서, 〰는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0105] 일부 양태에서, R'은 플루오로이다. 일부 양태에서, R'은 클로로이다.

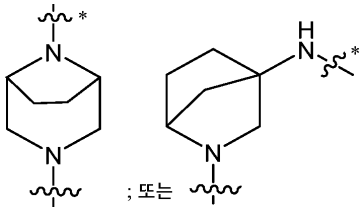
[0106] 일부 양태에서, 본 개시내용은 화학식 IC의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0107] [화학식 IC]

[0108] 

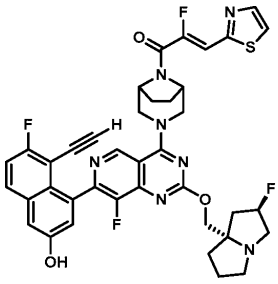
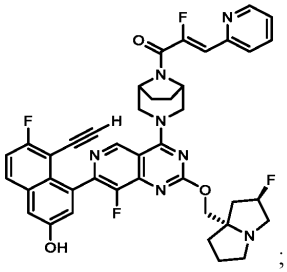
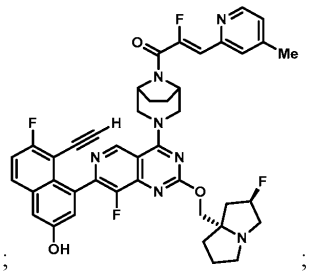
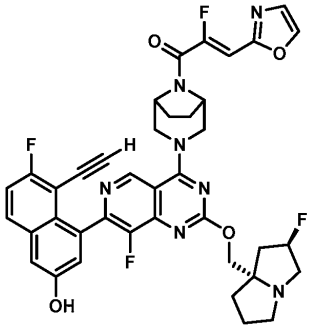
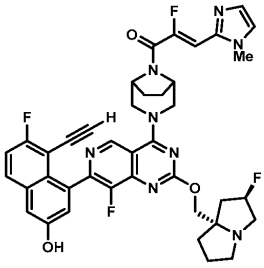
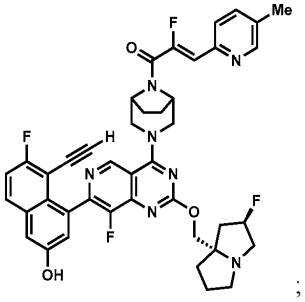
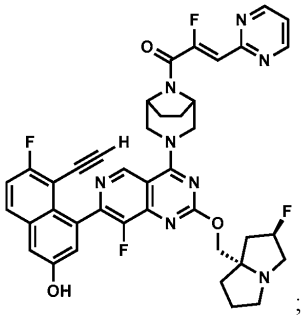
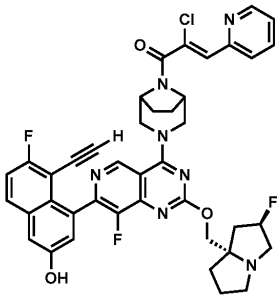
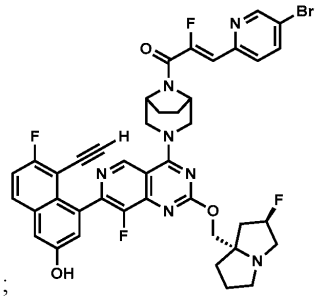
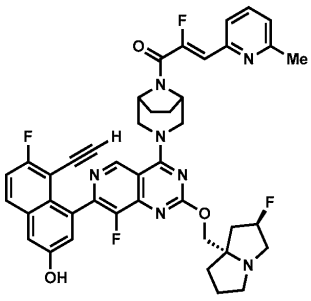
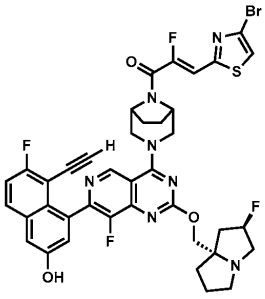
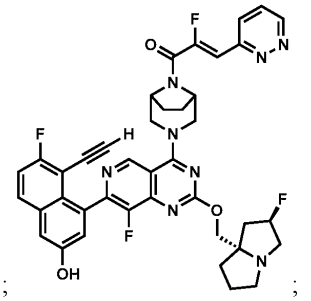
[0109] (상기 식에서,

[0110] R'은 클로로 또는 플루오로이고;

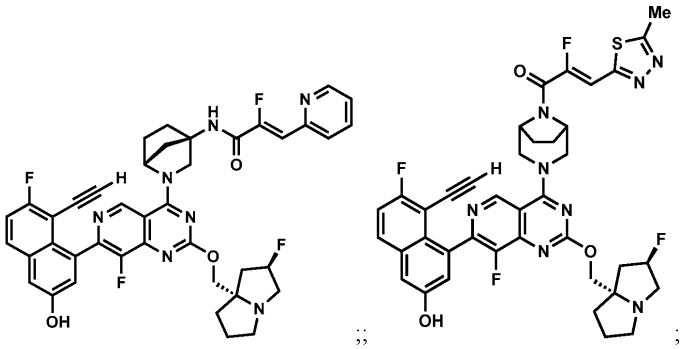
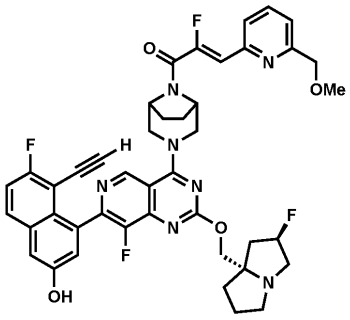
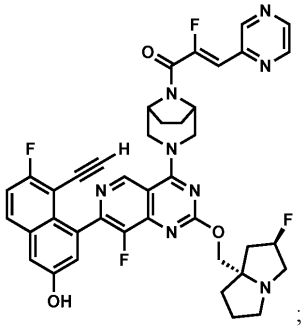
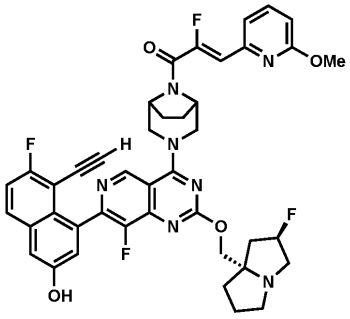
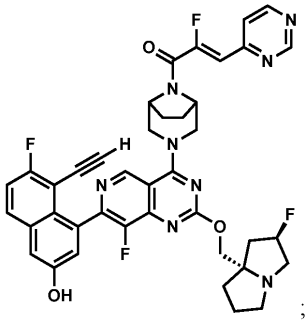
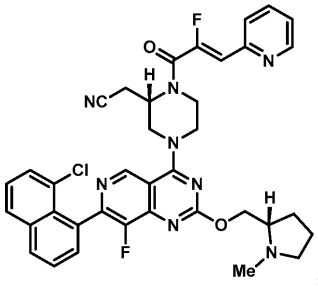
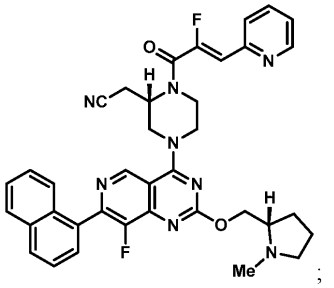
[0111] A-U는  이고;

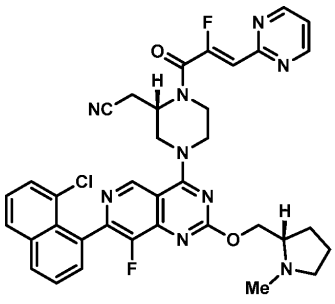
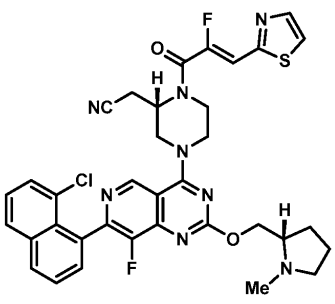
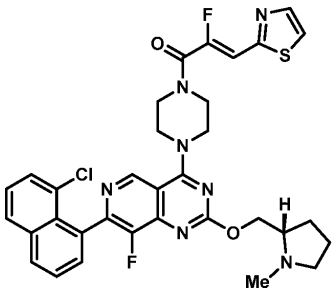
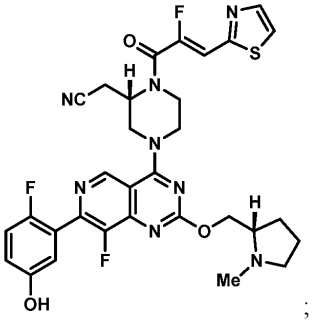
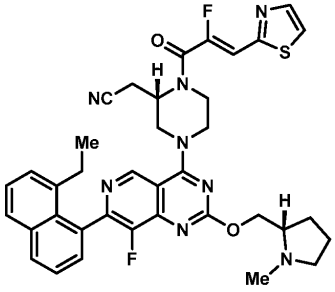
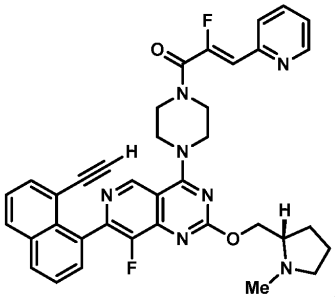
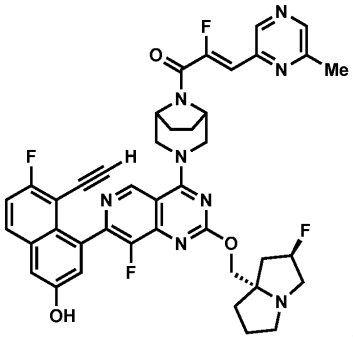
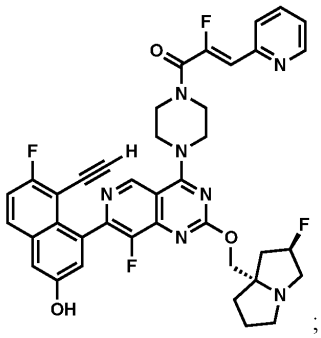
[0112] R^4는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리는 할로 또는 메틸 기로 선택적으로 치환됨).

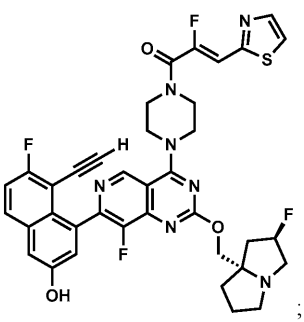
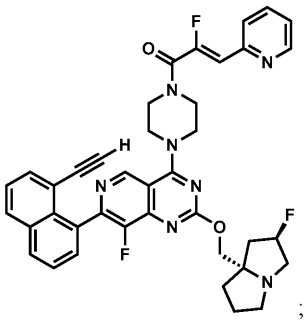
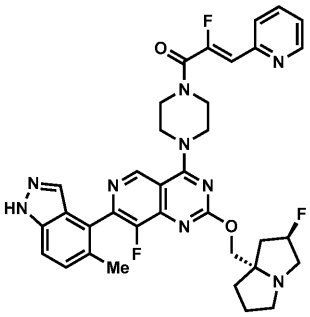
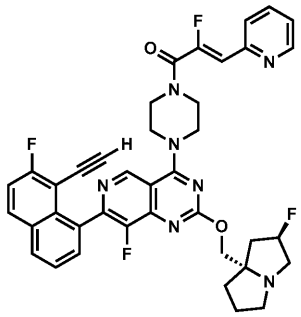
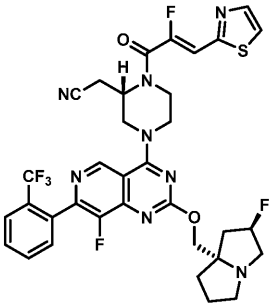
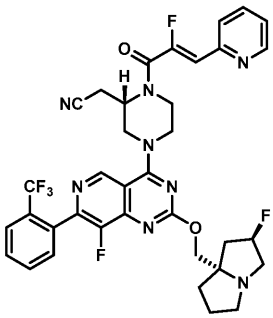
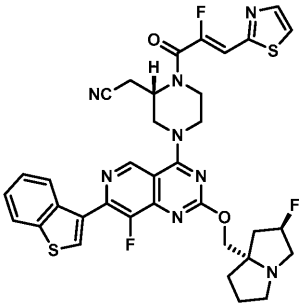
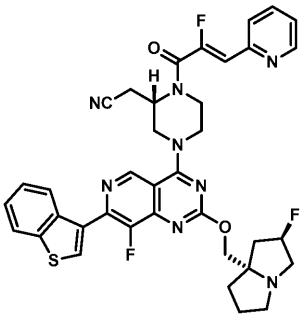
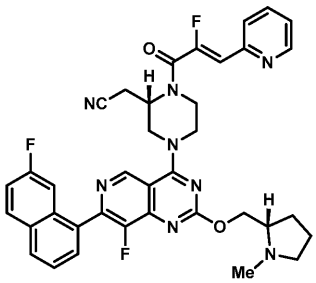
[0113] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기로부터 선택된 화합물을 제공한다:


;

; ;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

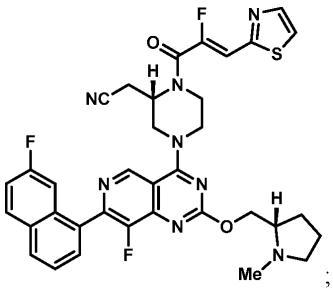
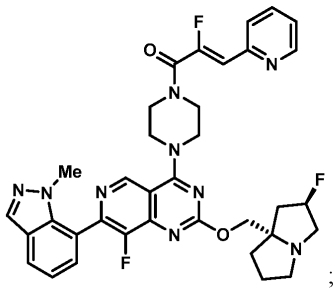
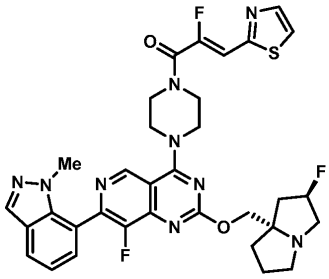
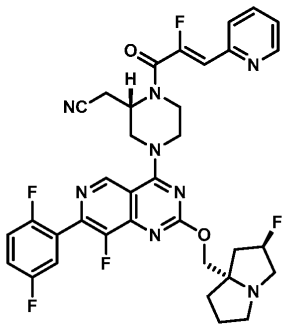
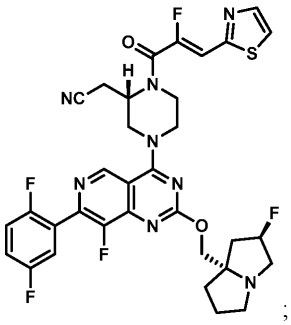
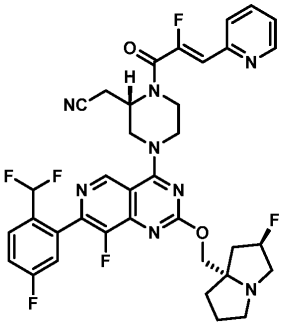
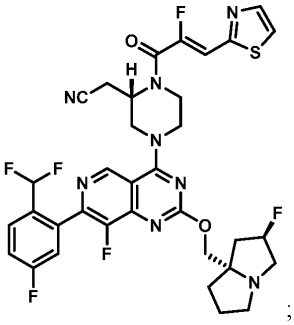
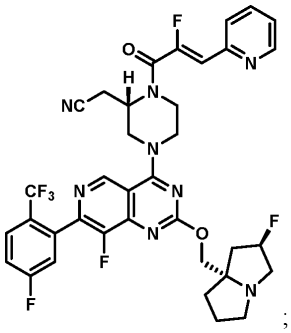
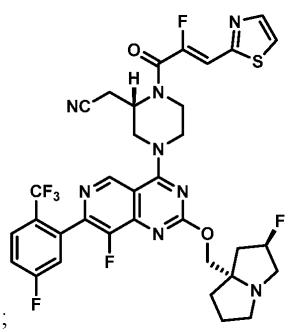
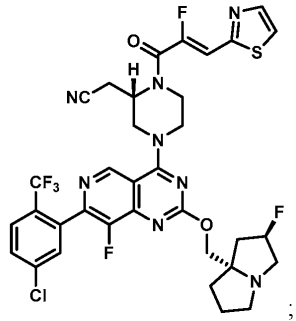
[0114]

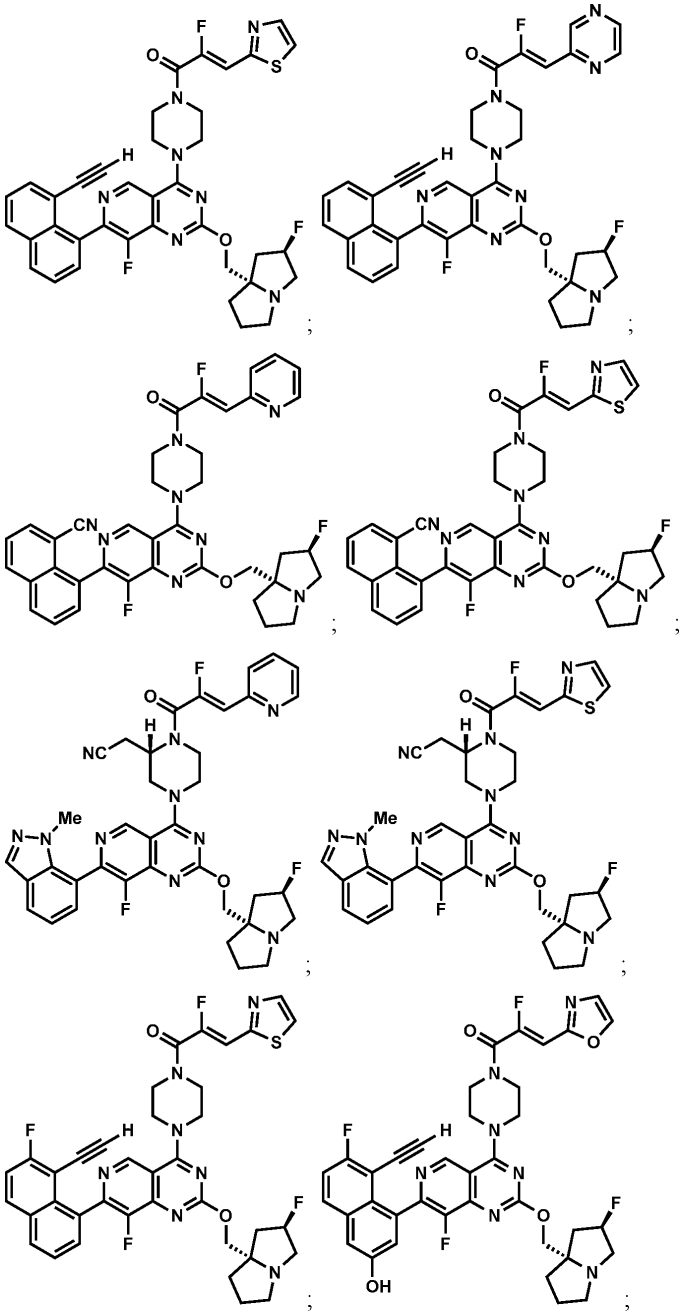
[0115] ;; ; ; ; ; ; ; ;

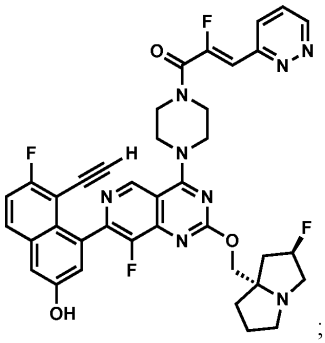
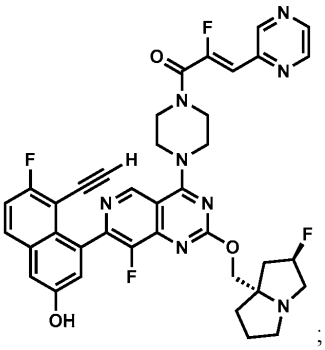
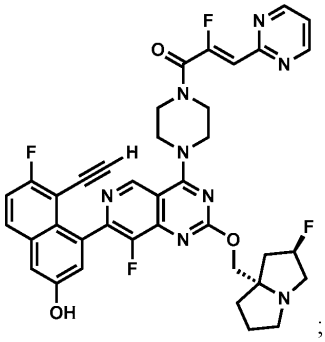
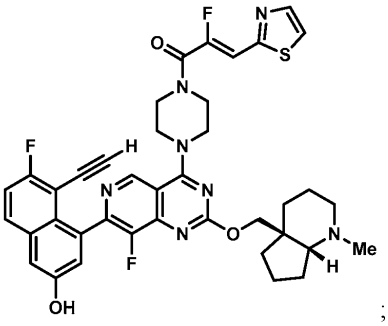
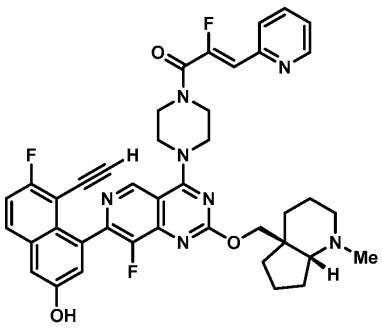
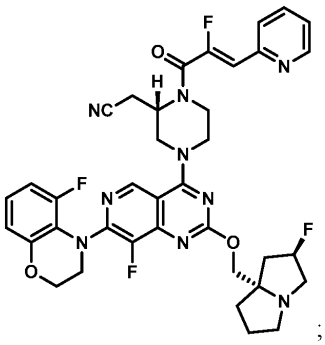
[0116] ; ; ; ; ; ; ; ;

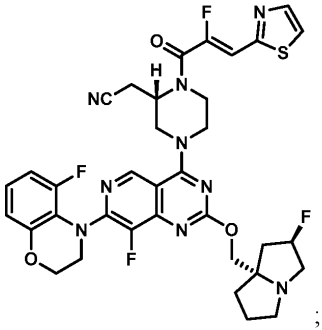
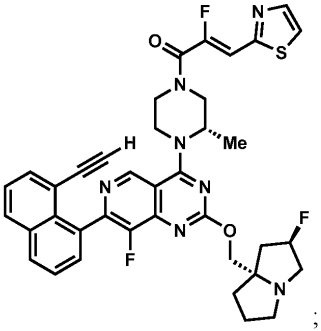
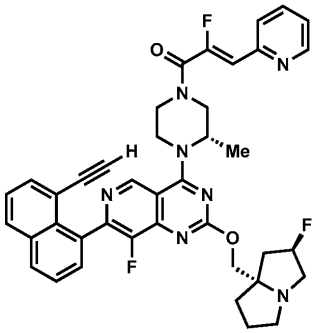
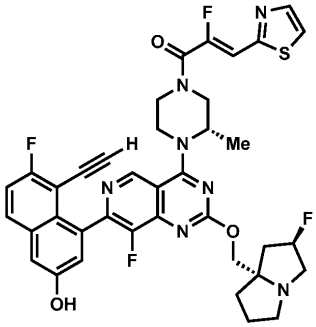
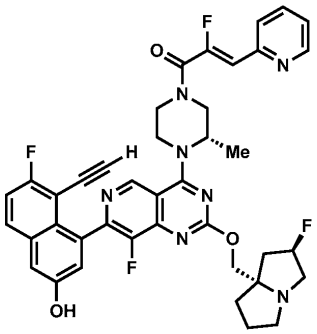
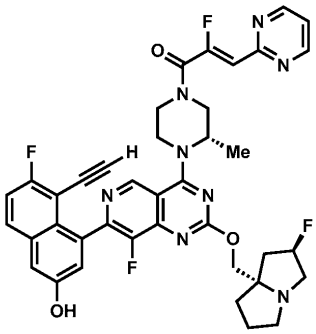
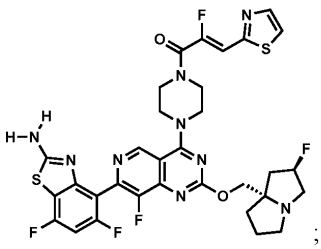

;

;

;

;

;

;

;

;

;

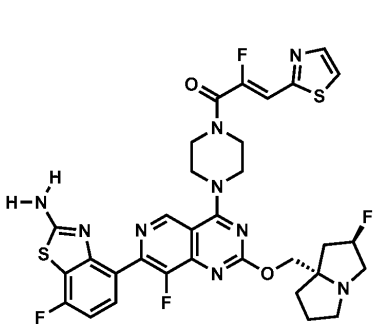
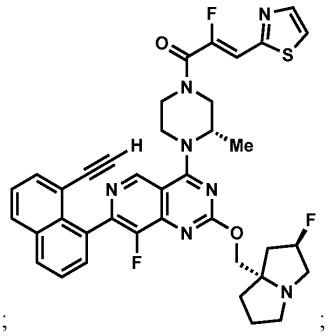
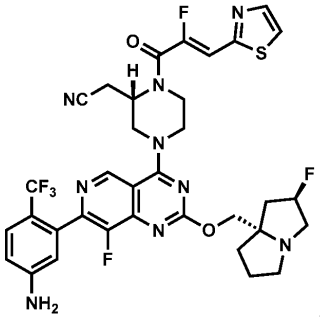
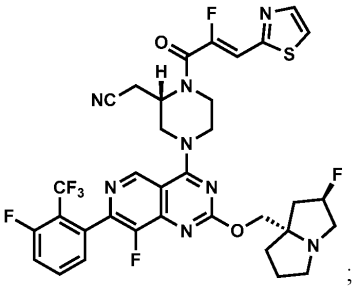
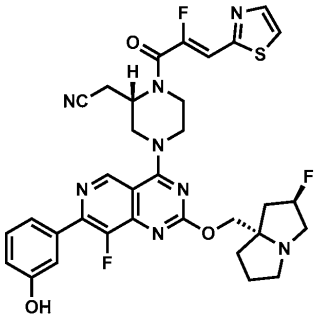
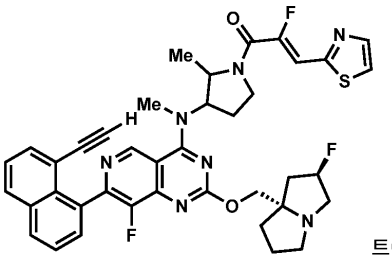
[0117]

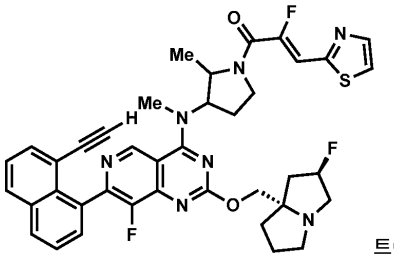
[0118] ; ; ; ; ; ; ; ; ; ;

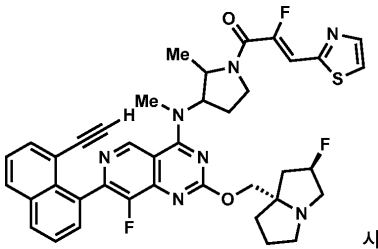
[0119] 

[0120] ; ; ; ; ; ;

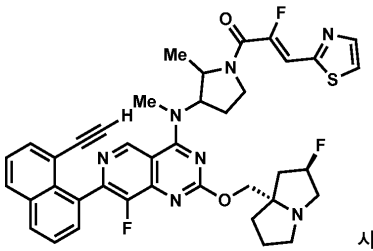
[0121] ; ; ; ; ; ; ;


;

;

;

;

;

트랜스-이성질체 1;

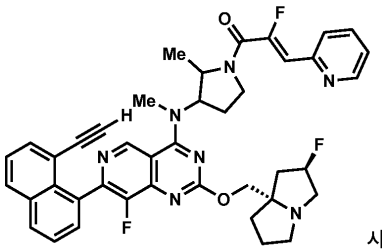
[0122]

트랜스-이성질체 2;



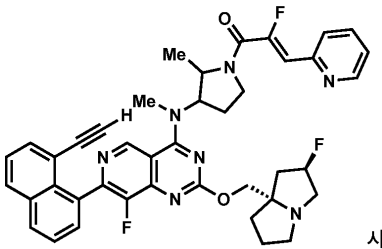
시스-이성질체 1;



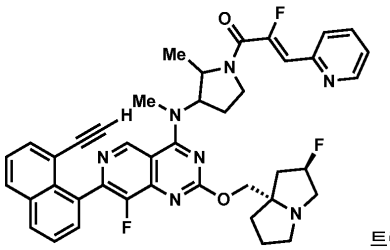
시스-이성질체 2;



시스-이성질체 1;

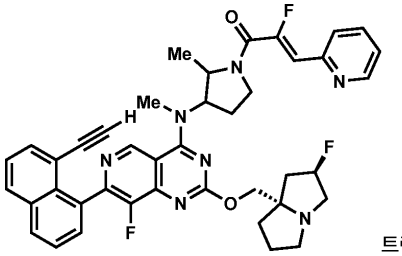


시스-이성질체 2;

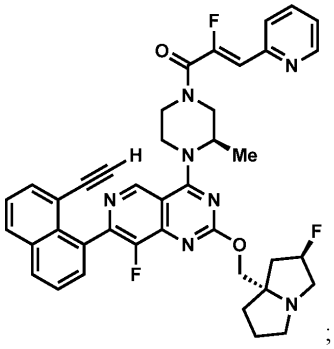


트랜스-이성질체 1;

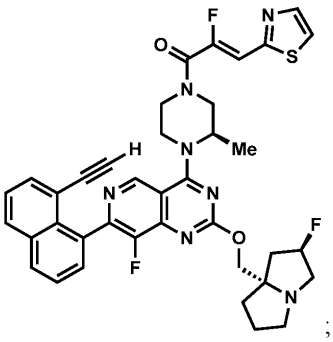
[0123]



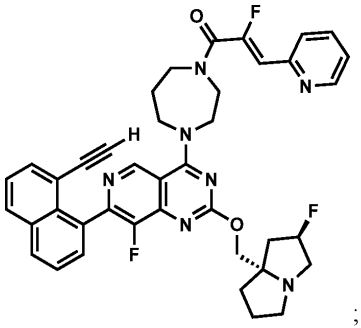
트랜스-이성질체 2;



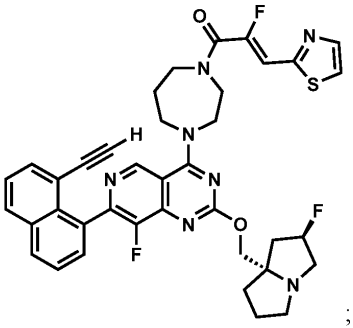
;



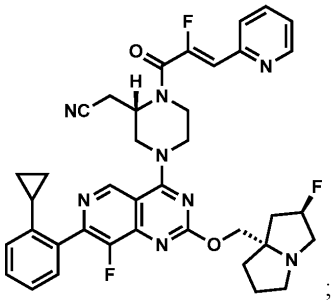
;



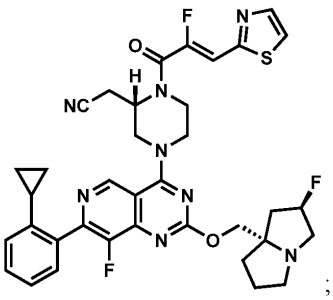
;



;

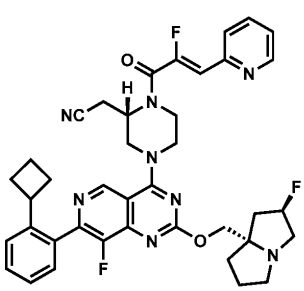
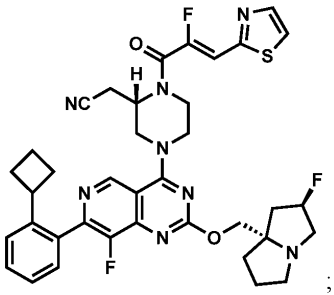
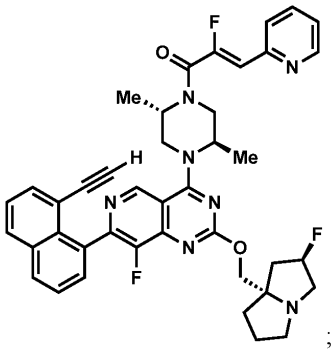
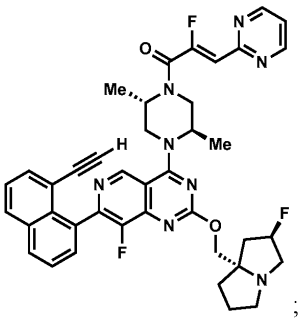
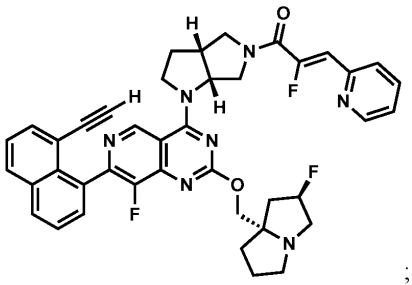
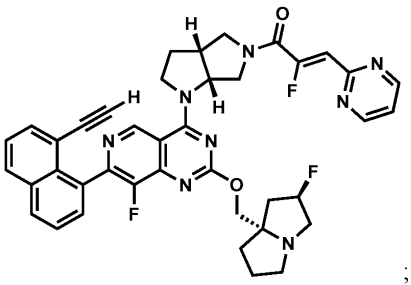
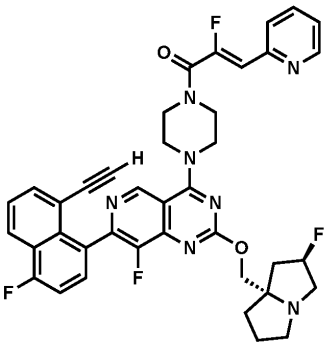
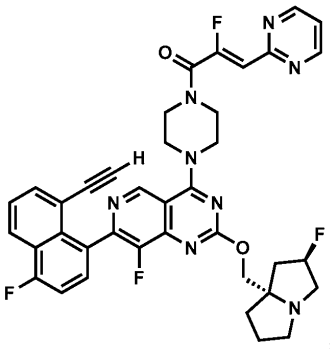


;

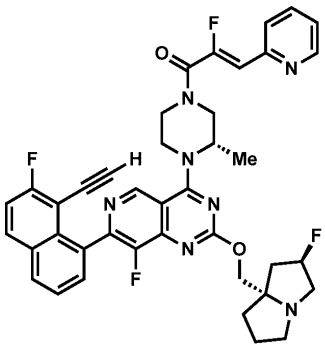
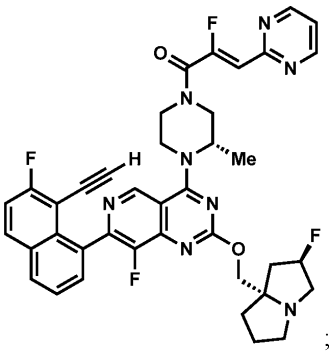
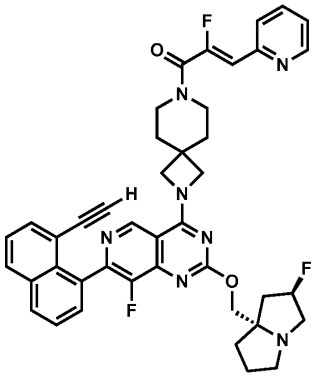
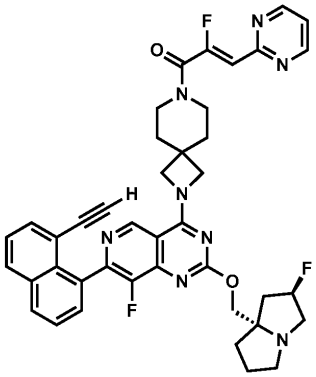
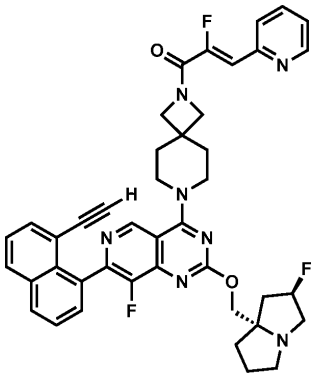


;

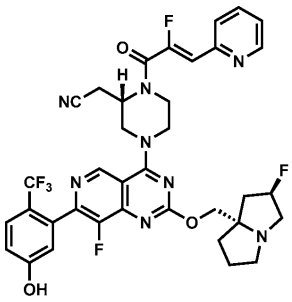
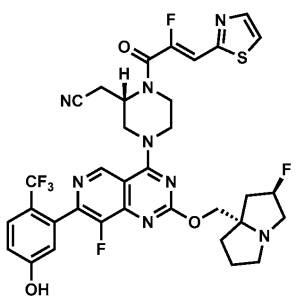
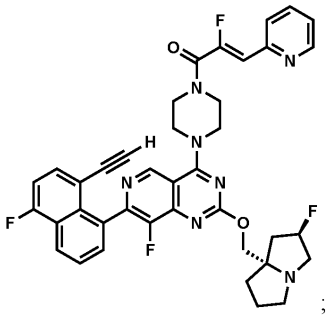
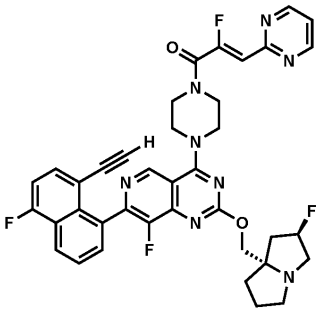
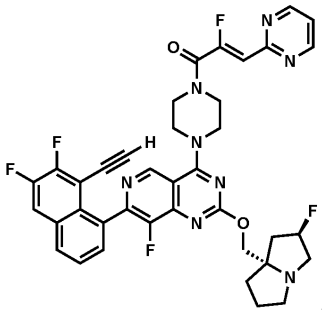
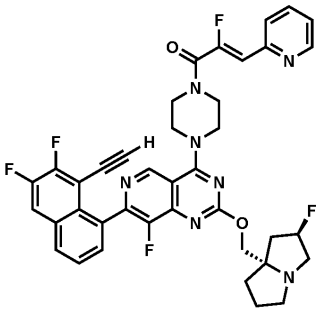
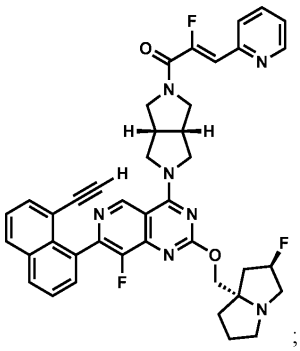
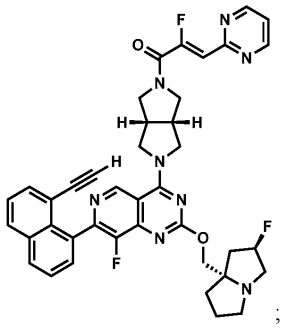
[0124]


;

;

;

;

;

;

;

;

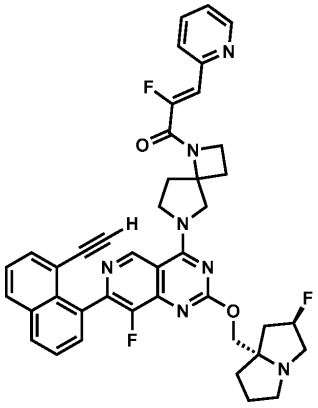
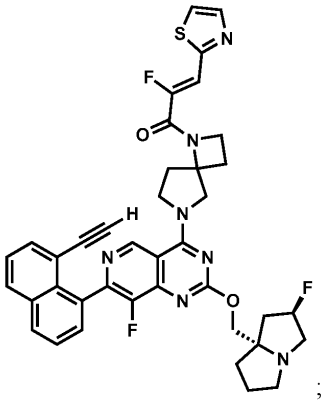
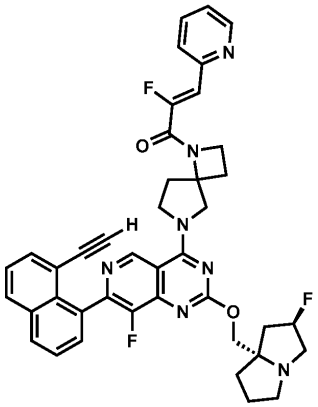
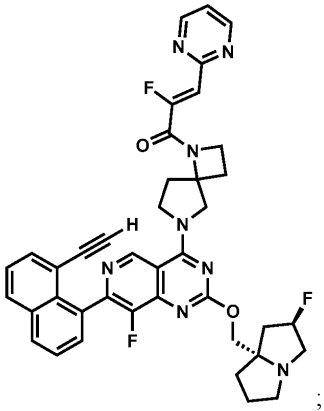
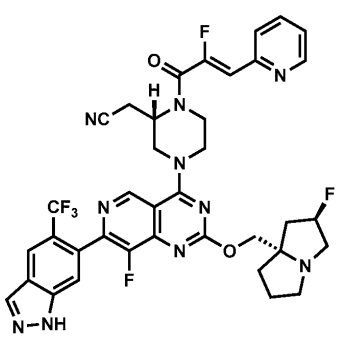
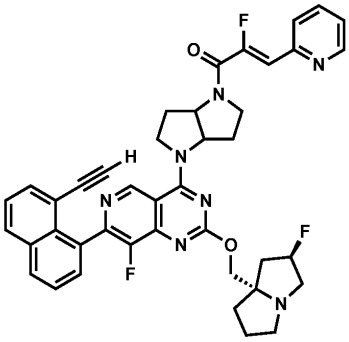
[0125]

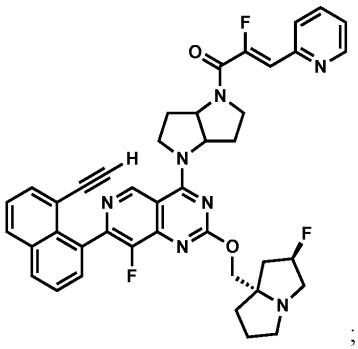
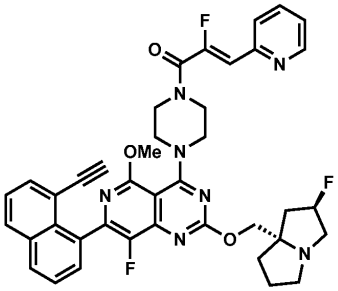
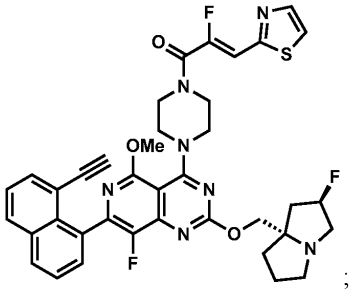
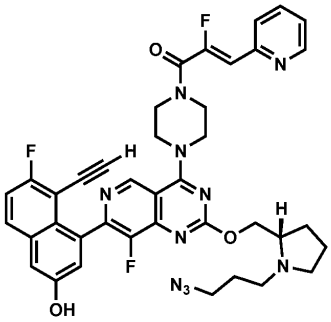
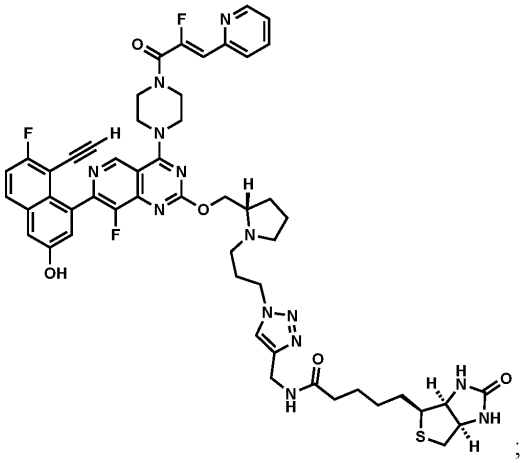

;

;

;

;

;

[0126]

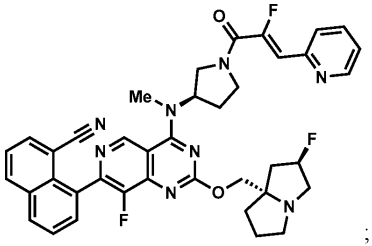
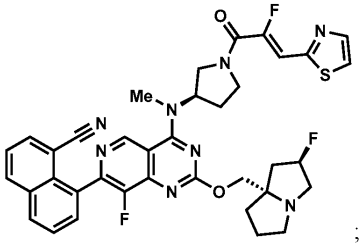
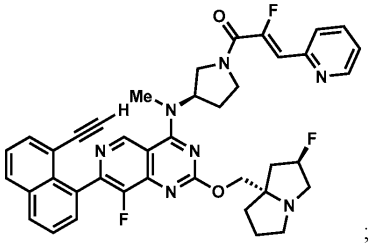
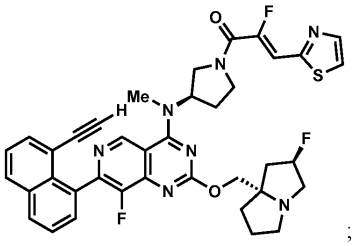
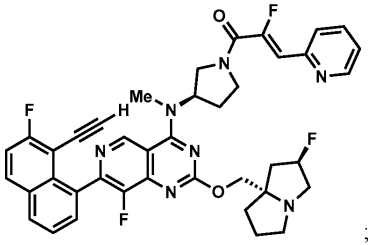
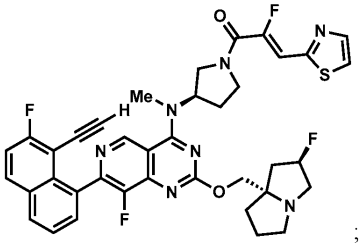
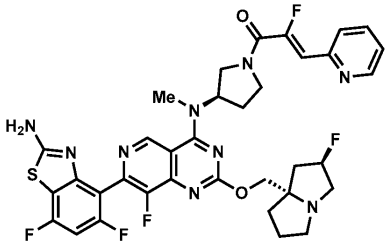
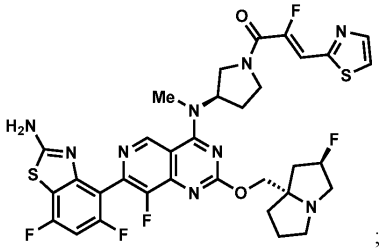
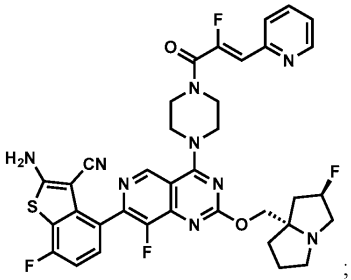
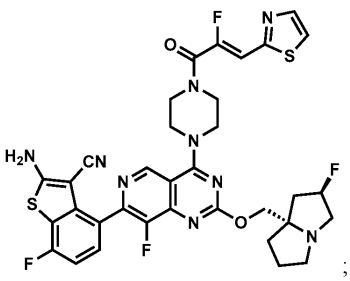

;

;

;

;

;

;

;

;

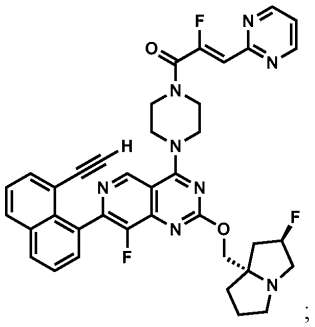
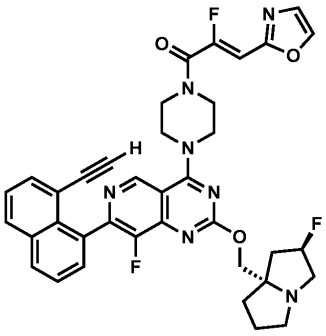
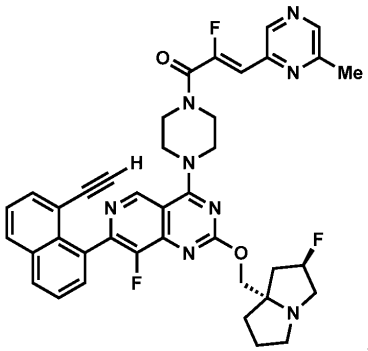
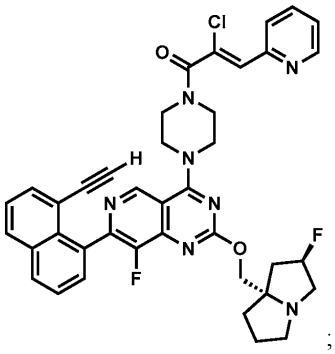
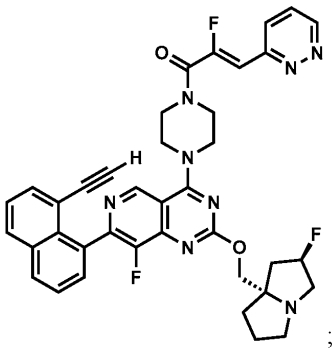
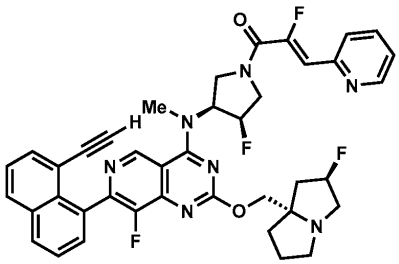
[0127]

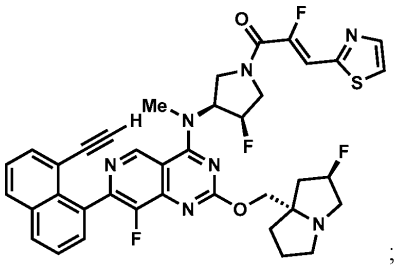
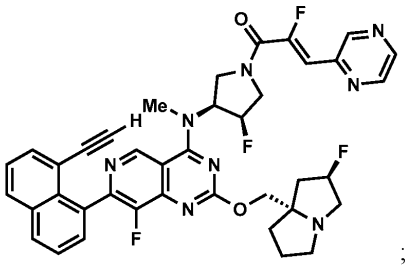
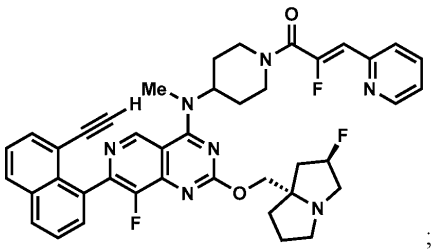
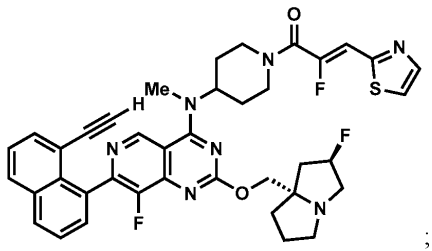
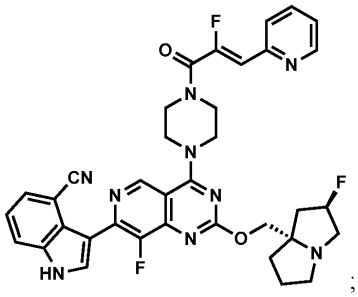
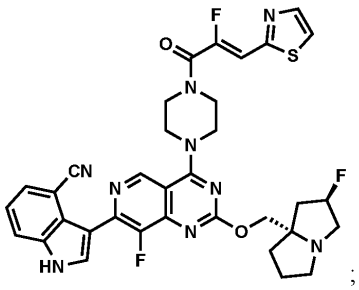
[0128] ; ; ; ; ; ;


;

;

;

;

;

[0129]

[0130] ; ; ; ; ; ; ; ; ; ;

[0131] ; ; ; ; ; ;

[0132] ; ; ; ; ; 및 ;

[0133] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0134] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[0135] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0136] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0137] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0138] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0139] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0140] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0141] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-클로로-3-(피리미딘-일)프로프-2-엔-1-온;

[0142] (Z)-3-(5-브로모피리딘-2-일)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-

2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온;

[0143] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0144] (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온;

[0145] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온;

[0146] (Z)-N-((1R,4R)-2-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴아미드;

[0147] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0148] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0149] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0150] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0151] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온;

[0152] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0153] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0154] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0155] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0156] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0157] (S,Z)-1-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0158] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0159] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-

4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0160] (S,Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0161] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0162] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0163] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0164] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0165] (Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0166] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0167] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0168] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0169] 2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0170] 2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0171] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0172] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0173] (Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0174] (Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0175] 2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0176] 2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토

니트릴;

[0177] 2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0178] 2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0179] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0180] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0181] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0182] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0183] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0184] 8-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

[0185] 8-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

[0186] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0187] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0188] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0189] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0190] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온;

[0191] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0192] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-

2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0193] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0194] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0195] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0196] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0197] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0198] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0199] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0200] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0201] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0202] (Z)-1-(4-(7-(2-아미노-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0203] (Z)-1-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0204] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0205] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0206] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0207] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록

시페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0208] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 1;

[0209] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 2;

[0210] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 ;

[0211] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 2;

[0212] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 1;

[0213] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 시스-이성질체 2;

[0214] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 1;

[0215] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 트랜스-이성질체 2;

[0216] (Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0217] (Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0218] (Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0219] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0220] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0221] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0222] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0223] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0224] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0225] (Z)-1-((2S,5R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0226] (Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0227] (Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0228] (Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0229] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0230] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0231] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0232] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0233] (Z)-1-(2-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0234] (Z)-1-(2-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0235] (Z)-1-(7-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0236] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피

페라진-2-일)아세토니트릴;

[0237] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0238] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0239] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0240] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0241] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0242] (Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0243] (Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0244] (Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온

[0245] (Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0246] (Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0247] (Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0248] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0249] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0250] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0251] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-

7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0252] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0253] (S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0254] N-((1-(3-((S)-2-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드;

[0255] 8-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

[0256] 8-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴;

[0257] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0258] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0259] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0260] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0261] (Z)-1-((3R)-3-((7-(2-아미노-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0262] 3차-부틸(5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트;

[0263] 2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴;

[0264] 2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴;

[0265] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0266] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0267] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0268] (Z)-2-클로로-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0269] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온;

[0270] (Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0271] (Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0272] (Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0273] (Z)-1-(4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0274] (Z)-1-(4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0275] 3-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴; 및

[0276] 3-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴;

[0277] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0278] 일부 양태에서, 본 개시내용은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물의 회전장애이성질체를 제공한다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0279] 일부 양태에서, 본 개시내용은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0280] 일부 양태에서, 본 개시내용은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 경구 투여형을 제공한다.

[0281] 일부 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C, G12D 및/또는 G12V 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS G12C, G12D 및/또는 G12V 돌연변이를 발현하는 암을 치료하는 방법으로서, 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0282] 일부 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암을 치료하는 방법으로서, 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0283] 일부 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C 억제에 감수성인 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS G12C 억제에 감수성인 암을 치료하는 방법으로서, 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0284] 일부 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 방법은 전술한

양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 폐암, 대장암, 췌장암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 위암 또는 자궁암인, 방법을 제공한다.

[0285] 일부 양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 방법은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 비-소세포 폐암인, 방법을 제공한다.

[0286] 방법의 일부 양태에서, 화합물은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물의 회전장애이성질체이다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0287] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 세포에서 KRAS G12C 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 양태에서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 이루어진다. 일 양태에서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 이루어진다.

[0288] 일부 양태에서, 본 개시내용은 시험관내에서 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0289] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C의 억제에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0290] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C-관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.

[0291] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 암 치료를 위한 의약의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, 암은 폐암이다. 일부 양태에서, 암은 비-소세포 폐암이다.

[0292] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C의 활성의 억제를 위한 의약의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0293] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 KRAS G12C-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0294] 달리 명시되지 않는 한, 만족되지 않는 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수소 원자를 갖고 있는 것으로 가정한다.

[0295] 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥상 달리 규정되지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0296] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 논리적 분리(즉, 및/또는)이고, 용어 "어느 하나(either)", "아닌 한(unless)", "대안적으로(alternatively)", 및 유사한 효과를 갖는 단어 등과 함께 명시적으로 나타내지 않는 한, 배타적 분리를 나타내지 않는다.

[0297] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 적어도 하나의 화합물, 또는 화합물의 적어도 하나의 염, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 예를 들어, "화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 2 개의 화합물, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용되는 염, 및 화학식 I의 화합물의 2 개 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0298] 본원에서 사용되는 용어 "C_2-C_4알케닐"은 2 개 내지 4 개의 탄소 원자 및 하나의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0299] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0300] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알콕시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시 기를 지칭한다.

[0301] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시 기를 지칭한다.

[0302] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알킬"은 1 개 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0303] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0304] 본원에서 사용되는 용어 "C_2-C_4알키닐"은 2 개 내지 4 개의 탄소 원자 및 하나의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0305] 본원에서 사용되는 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다.

[0306] 본원에서 사용되는 용어 "아미노C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노기를 지칭한다.

[0307] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 페닐기를 지칭하거나, 고리 중 하나 또는 둘 모두가 페닐기인 바이사이클릭 융합 고리 시스템을 지칭한다. 바이사이클릭 융합 고리 시스템은 4-원 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보사이클릭 고리에 융합된 페닐기로 구성된다. 본 개시내용의 아릴 기는 기 내의 임의의 치환 가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. 아릴 기의 대표적인 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 및 테트라하이드로나프틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0308] 본원에서 사용되는 용어 "아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 지칭한다.

[0309] 본원에서 사용되는 용어 "아지도"는 $-N_3$를 지칭한다.

[0310] 본원에서 사용되는 용어 "아지도C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아지도기를 지칭한다.

[0311] 본원에서 사용되는 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$를 지칭한다.

[0312] 본원에서 사용되는 용어 "카르복시C_1-C_6알킬"은 1 개, 2 개 또는 3 개의 카르복시 기로 치환된 C_1-C_6알킬 기를 지칭한다.

[0313] 본원에서 사용되는 용어 "C(O)-C_1-C_6알킬헤테로아릴"은 카르보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴C_1-C_6알킬 기를 지칭한다.

[0314] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0315] 본원에서 사용되는 용어 "C_3-C_4사이클로알킬"은 3 개 내지 4 개의 탄소 원자 및 0 개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0316] 본원에서 사용되는 용어 "C_3-C_6사이클로알킬"은 3 개 내지 6 개의 탄소 원자 및 0 개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0317] 본원에서 사용되는 용어 "C_3-C_6사이클로알킬C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_6사이클로알킬을 지칭한다.

[0318] 본원에서 사용되는 용어 "디(C_1-C_6알킬)아미노"는 $-NR^zR^{z'}$ 를 지칭하고, 여기서 R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬 기이다.

[0319] 본원에서 사용되는 용어 "디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬"은 $-(C_2$-C_6알킬)$NR^zR^{z'}$를 지칭하고, 여기서 R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬 기이다.

[0320] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.

[0321] 본원에서 사용되는 용어 "할로C_1-C_3알콕시"는 1 개, 2 개 또는 3 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알콕시 기를 지칭한다.

[0322] 본원에서 사용되는 용어 "할로C_1-C_3알킬"은 1 개, 2 개 또는 3 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0323] 본원에서 사용되는 용어 "할로C_1-C_6알킬"은 1 개 내지 6 개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0324] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 원자가 N, O, 및 S로부터 선택되고 나머지 원자는 탄소인 방향족 5-원 또는 6-원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 N, O, 및 S로부터 선택된 0 개, 1 개 또는 2 개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4-원 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 고리에 헤테로아릴 고리가 융합된 바이사이클릭 시스템; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0 개, 1 개 또는 2 개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4-원 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 고리에 바이사이클릭 시스템이 융합된 트리사이클릭 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 기는 기 내의 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 헤테로아릴 기의 대표적인 예는 알록사진, 벤조[1,2-*d*:4,5-*d*']비스티아졸, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 퓨린, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에노피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 및 트리아지닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0325] 용어 "헤테로아릴"이 바이사이클릭 시스템을 포함하는 그러한 양태에서, N, O, 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 갖는 방향족 5-원 또는 6-원 고리는 N, O, 및 S로부터 선택된 0 개, 1 개 또는 2 개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4-원 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 고리에 융합된다. 용어 "헤테로아릴"이 트리사이클릭 시스템을 포함하는 그러한 양태에서, 전술한 문장에서 정의된 바이사이클릭 시스템은 N, O, 및 S로부터 선택된 0 개, 1 개 또는 2 개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4-원 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 고리에 융합된다

[0326] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0327] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0328] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 11-원, 또는 12-원 포화 또는 부분 포화 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 또한 헤테로사이클릴 고리가 1 개, 2 개 또는 3 개의 4-원 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴 기에 융합된 기를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 또한 스피로 탄소를 통해 헤테로사이클릴 기에 부착된 하나 이상의 스피로사이클릭 기로 추가로 치환된 상기 기재된 바와 같은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 예는 디하이드로-1'H,3'H,5'H-디스피로[사이클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-사이클로프로판], 헥사하이드로-2H-1,4-디옥사-2a1-아자사이클로펜타[cd]펜탈레닐, 헥사하이드로피롤리지닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌리지닐, 옥타하이드로퀴놀리지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0329] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로사이클릴 기를 지칭한다.

[0330] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0331] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시 기를 지칭한다.

[0332] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시 기를 지칭한다.

[0333] 본원에서 사용되는 용어 "NR^aR^b-C(O)"는 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b 기를 지칭한다.

[0334] 본원에서 사용되는 용어 "NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b-C(O)- 기를 지칭한다.

[0335] 본원에서 사용되는 용어 "$NR^aR^bC_1$-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b 기를 지칭한다.

[0336] 본원에서 사용되는 용어 "$NR^xR^yC_1$-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^xR^y 기를 지칭한다.

[0337] 본원에서 사용되는 용어 "니트로"는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0338] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0339] 본 개시내용은 본 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자번호는 같지만 질량수가 상이한 원자를 포함한다. 제한 없이 일반적인 예를 들면, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 본 개시내용의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상적인 기법에 의해, 또는 달리 이용된 비표지 시약 대신 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 본원에 기재된 것과 유사한 프로세스에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성 결정에서의 표준물질 및 시약으로서의 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적, 또는 약동학적 특성을 유리하게 변경할 수 있는 잠재력을 가질 수 있다.

[0340] 본원에 기재된 주제의 추가 양태는 리간드 결합 검정의 개발 또는 생체내 흡착, 대사, 분포, 수용체 결합 또는 점유, 또는 화합물 배열의 모니터링을 위한 방사성 표지 리간드로서의 개시된 화합물의 용도이다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 방사성 동위원소를 사용하여 제조될 수 있으며, 생성된 방사성 표지 화합물은 결합 검정 개발 또는 대사 연구에 사용될 수 있다. 대안적으로, 동일한 목적을 위해, 본원에 기재된 화합물은 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 촉매적 삼중수소화에 의해 방사성 표지 형태로 전환될 수 있다.

[0341] 본 개시내용의 특정 화합물은 입체이성질체로서 존재한다. 입체화학이 지정되지 않은 경우, 본 개시내용은 KRAS G12C를 억제하는 능력을 보유하는 모든 입체화학 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 합성에 의해, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물 제조 후의 분리, 예컨대 부분입체이성질체 혼합물로의 전환 후의 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기법, 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에서의 거울상이성질체의 직접적인 분리에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 당업계에 알려진 기법에 의해 제조되고 분할될 수 있다.

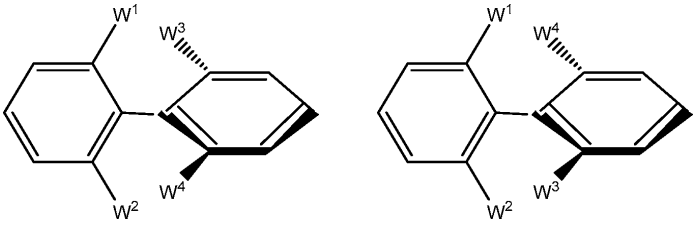
[0342] 본 개시내용의 특정 화합물은 회전장애이성질체로서 존재한다. 용어 "회전장애이성질체"는 분자의 다른 부분과의 입체 상호작용의 결과로서 분자 내 단일 결합을 중심으로 하는 회전이 방지되거나 크게 느려지고, 단일 결합의 양쪽 말단에서의 치환기가 비대칭인 경우에 발생하는 입체형태적 입체이성질체를 지칭한다(즉, 광학 활성은 비대칭 탄소 중심 또는 입체중심을 필요로 하지 않으면서 발생함). 단일 결합을 중심으로 한 회전 장벽이 충분히 높고 입체형태 사이의 상호전환이 충분히 느린 경우 이성질체 종의 분리 및 단리가 허용될 수 있다. 회전장애이성질체는 단일 비대칭 원자를 갖지 않는 거울상이성질체(또는 에피머)이다.

[0343] 회전장애이성질체가 실온에서 적어도 1 주 동안 상호전환을 거의 또는 전혀 겪지 않게 할 정도로 상호전환에 대한 장벽이 충분히 높은 경우, 회전장애이성질체는 안정한 것으로 간주될 수 있다. 일부 양태에서, 회전장애이성질체는 실온에서 적어도 1 년 동안 상호전환을 거의 또는 전혀 겪지 않는다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 회전장애이성질체 화합물은 회전장애이성질체 화합물이 실질적으로 순수한 형태(일반적으로 고체 상태)인 경우 1 주 동안 실온에서 이의 반대의 회전장애이성질체로의 약 5% 초과의 상호전환을 겪지 않는다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 회전장애이성질체 화합물은 1 년 동안 실온(대략 25℃)에서 이의 반대의 회전장애이성질체로의 약 5% 초과의 상호전환을 겪지 않는다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 회전장애이성질체 화합물은 적어도 1 주 동안 0℃에서 유지된 수성 약학적 제형에서 약 5% 이하의 상호전환을 겪을 정도로 충분히 안정하다. 본 화학적 엔티티, 약학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체 혼합물, 에피머 혼합물, 광학적으로 순수한 형태의 단일 회전장애이성질체, 및 중간 혼합물을 포함하는 모든 이러한 가능한 회전장애이성질체를 포함하는

것을 의미한다.

[0344] 회전장애이성질체의 열적 라세미화에 대한 에너지 장벽은 키랄 축을 형성하는 하나 이상의 결합의 자유 회전에 대한 입체 장애에 의해 결정될 수 있다. 특정 바이아릴 화합물은 C2 대칭성이 결여된 환간 결합 주위의 회전이 제한된 회전장애이성질 현상을 나타낸다. 이성질체화(거울상이성질체화)에 대한 자유 에너지 장벽은 회전에 대한 환간 결합의 안정성의 척도이다. 광학 및 열 여기는 전자 및 입체 인자에 따라, 그러한 이성질체의 라세미화를 촉진할 수 있다.

[0345] 오르토-치환된 바이아릴 화합물은 이러한 유형의 입체형태, 회전 이성질 현상을 나타낼 수 있다. 이러한 바이아릴은 거울상이성질체, 키랄 회전장애이성질체이며, 여기서 sp^2-sp^2 탄소-탄소, 아릴 고리들 사이의 환간 결합은 자유 회전을 방지하기에 충분히 높은 에너지 장벽을 가지며, 치환기 $W^1 \neq W^2$ 및 $W^3 \neq W^4$는 분자를 비대칭으로 만든다.

[0346] 

[0347] W^1:W^3, W^1:W^4, 및/또는 W^2:W^4, W^2:W^3 사이의 입체적 상호작용은 평면 형태(planar conformation)를 에너지 최대로 만들 정도로 충분히 크다. 이어서, 2 개의 비-평면, 축방향 키랄 거울상 이성질체는 이들이 서로 자유롭게 단리될 수 있도록 이들의 상호전환이 충분히 느린 경우 회전장애이성질체로서 존재한다. 상기 제시된 도면에서 굵은 선 및 파선은 회전 에너지 장벽으로 인해 입체적으로 제한되는 모이어티들 또는 분자의 부분들을 나타낸다. 볼드체 모이어티는 페이지 평면 위에 직각으로 존재하고, 파선 모이어티는 페이지 평면 아래에 직각으로 존재한다. 분자의 '평평한' 부분(도시된 2 개의 바이아릴 각각에서의 좌측 고리)은 페이지의 평면에 있다.

[0348] 본 개시내용의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 임의의 원치 않는 독성학적 효과를 부여하지 않는 염을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)] 참조). 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 얻을 수 있거나, 화합물의 유리 염기 기능을 적합한 산과 반응시키거나 화합물의 산성기를 적합한 염기와 반응시켜 개별적으로 얻을 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산 등과 같은 무독성 무기산으로부터 유래된 것들, 뿐만 아니라 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐-치환 알칸산, 하이드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 무독성 유기산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리 토금속으로부터 유래된 것들, 뿐만 아니라 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 무독성 유기 아민으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0349] *약학적 조성물*

[0350] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된, 본 개시내용 내에서 기술된 화합물 중 하나 또는 그 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 조합 요법으로, 즉, 본원에 기재된 바와 같은 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0351] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 양태에서, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 투여)에 적합하다. 투여 경로에 따라 활성 화합물은 산의 작용 및 화합물을 불활성화시킬 수 있는 다른 자연 조건으로부터 화합물을 보호하는 재료로 코팅될 수 있다.

[0352] 본 개시내용의 약학적 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 이해할 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 좌우될 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 화합물에 대한 투여 경로는, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에서 사용되는 어구 "비경구 투여"는 일반적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내,

피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다.

[0353] 멸균 주사 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그 조합과 함께 적절한 용매에 활성 화합물을 필요한 양으로 혼입한 후, 멸균 미세여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 일부 제조 방법은 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 원하는 성분의 분말을 생성하는 감압 건조 및 냉동-건조(동결건조)이다.

[0354] 본 개시내용의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 및 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0355] 약학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 상용성이 없는 경우를 제외하고, 본 개시내용의 약학적 조성물에서 이들의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0356] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건 하에서 멸균 상태이고 안정적이어야 한다. 조성물은 높은 약물 농도에 적합한 질서 있는 구조를 갖는 용액으로서 또는 액체로서 제형화될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 다가알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 주사용 조성물의 장시간 흡수를 일으킬 수 있다.

[0357] 대안적으로, 본 개시내용의 화합물은 국소, 표피, 또는 점막 투여 경로와 같은 장관내 경로를 통해, 예를 들어 비강내, 경구, 질내, 직장내, 설하, 또는 국소 투여될 수 있다.

[0358] 본원에서 고려되는 임의의 약학적 조성물은, 예를 들어 임의의 허용 가능한 및 적합한 경구 제제를 통해 경구 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액상 캡슐, 시럽, 및 엘릭서를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 경구 투여를 위한 약학적 조성물은 경구 투여를 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 약학적으로 맛이 좋은 제제를 제공하기 위해, 본 개시내용에 따른 약학적 조성물은 감미제, 착향제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 하나의 제제를 함유할 수 있다.

[0359] 정제는, 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 무독성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0360] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 하나의 부형제(예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트래거캔트 검, 및 아카시아 검과 같은 현탁제; 예를 들어 자연발생적 포스파티드(예를 들어, 레시틴)와 같은 분산제 또는 습윤제; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트과 같은, 알킬렌옥사이드와 지방산의 축합 생성물; 예를 들어 헵타데카틸렌옥시세타놀과 같은, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물; 및 예를 들어 폴리에틸렌 소르비톨 모노올리에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물을 포함하나 이에 제한되지 않음)와 혼합하여 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트와 같은 적어도 하나의 보존제; 적어도 하나의 착색제; 적어도 하나의 착향제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파탐을 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 감미제를 함유할 수 있다.

[0361] 예를 들어, 유성 현탁액은, 예를 들어 아라키스 오일, 참깨 오일, 및 코코넛 오일과 같은 식물성 오일; 또는 예를 들어 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 약학

적으로 허용되는 염을 현탁시켜 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀, 및 세틸 알코올과 같은 적어도 하나의 증점제를 함유할 수 있다. 맛이 좋은 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기 본원에 이미 기술된 감미제 중 적어도 하나, 및/또는 적어도 하나의 착향제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 부틸화 하이드록시아니솔 및 알파-토코페롤과 같은 항산화제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0362] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 염을 적어도 하나의 분산제 및/또는 습윤제, 적어도 하나의 현탁제, 및/또는 적어도 하나의 보존제와 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁제는 위에 이미 설명되어 있다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제(예를 들어, 아스코르브산)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 감미제, 착향제, 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 부형제를 함유할 수도 있다.

[0363] 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 폴리머를 사용할 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허를 받았거나, 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)]을 참조한다.

[0364] 치료 조성물은 당업계에 알려진 의료 디바이스를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 양태에서 본 개시내용의 치료 조성물은 미국 특허 제5,399,163호, 제5,383,851호, 제5,312,335호, 제5,064,413호, 제4,941,880호, 제4,790,824호, 또는 제4,596,556호에 개시된 디바이스와 같은 무바늘 피하 주사 디바이스를 사용하여 투여될 수 있다. 본 개시내용에 유용한 잘 알려진 임플란트 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 제어된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식형 미세주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 피부를 통해 약제를 투여하기 위한 치료 디바이스를 개시하는 미국 특허 제4,486,194호; 정확한 주입 속도로 약물을 전달하기 위한 약물 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속 약물 전달을 위한 가변 유량 이식형 주입 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중 챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,475,196호. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 그 외 많은 이러한 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈이 당업자에게 알려져 있다.

[0365] 특정 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 비경구적으로, 즉 주사(정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및/또는 주입을 제한 없이 포함함)를 통해 투여될 수 있다.

[0366] 일부 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 경구로, 즉 젤라틴 캡슐, 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 액상 캡슐을 통해 투여될 수 있다.

[0367] *KRAS 억제제의 용도/치료 방법*

[0368] 본원에 기재된 치료제의 투여는 치료적 유효량의 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 본원에 기재된 KRAS 억제제를 포함하는 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질병을 치료하기 위한 치료제의 양을 제한 없이 지칭한다. 그 양은 검출 가능한 치료적 또는 완화적 효과를 나타내기에 충분한 양이다. 이러한 효과는, 예를 들어 본원에 나열된 질병의 치료를 제한 없이 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강, 치료되는 질병의 성격과 정도, 치료 의사의 권장 사항, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 좌우될 것이다.

[0369] 본원에 기재된 화합물의 투여의 경우, 투여량은 숙주 체중의 약 0.0001 mg/kg 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 0.01 mg/kg 내지 40 mg/kg 범위이다. 예시적인 치료 요법은 1 일 1 회, 격주, 3 주, 매주, 2 주마다 1 회, 3 주마다 1회, 4 주마다 1 회, 월 1 회, 3 개월마다 1 회 또는 3 개월 내지 6 개월마다 1 회 투여를 수반한다.

[0370] 개시된 화합물은 부착-비의존성 세포 성장을 강하게 억제하고 이에 따라 종양 전이를 억제하는 잠재력을 갖는다. 따라서, 또 다른 양태에서 본 개시내용은 종양 전이를 억제하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 유효량의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0371] Ras 돌연변이를 포함하나 이에 제한되지 않는 RAS 돌연변이는 또한 혈액 악성종양(예를 들어, 혈액, 골수 및/또

는 림프절에 영향을 미치는 암)에서 확인되었다. 따라서, 특정 양태는 개시된 화합물(예를 들어, 약학적 조성물 형태)을 혈액 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다. 이러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구성 백혈병(AMoL), 및/또는 기타 백혈병과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 화합물은 모든 하위유형의 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종과 같은 림프종의 치료에 유용하다.

[0372] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 것은 KRAS 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 평가하거나, KRAS 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 추정 KRAS 돌연변이 단백질의 특징을 평가함으로써 착수될 수 있다. 야생형 인간 KRAS 단백질의 서열은 당업계에 알려져 있다.

[0373] KRAS 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 폴리머라제 연쇄 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 검정, 폴리머라제 연쇄 반응-단일 가닥 입체형태 다형성(PCR-SSCP) 검정, 실시간 PCR 검정, PCR 서열분석, 돌연변이체 대립유전자-특이적 PCR 증폭(MASA) 검정, 직접 서열분석, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 라이게이션 검정, 혼성화 검정, TaqMan 검정, SNP 유전자형분석 검정, 고해상도 용융 검정 및 마이크로어레이 분석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 양태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의한 것을 포함하여 KRAS 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서는, KRAS 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 사용된다. 돌연변이가 존재하는 경우, 프로브가 결합하고 형광이 검출된다. 일부 양태에서, KRAS 돌연변이는, 예를 들어, KRAS 유전자에서 특정 영역(예를 들어, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접 서열분석 방법을 사용하여 확인된다. 이 기법은 서열분석된 영역에서 모든 가능한 돌연변이를 확인할 것이다.

[0374] KRAS 단백질에서의 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다 이들 방법은 돌연변이 단백질에 특이적인 결합제(예를 들어, 항체), 단백질 전기영동 및 웨스턴 블롯팅, 및 직접 펩티드 서열분석을 사용한 KRAS 돌연변이체의 검출을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0375] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 샘플은 종양 또는 암을 갖는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 암 또는 종양을 갖는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 신선한 종양/암 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 세포 용해물로 가공된다. 일부 양태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 가공된다. 본 개시내용은 또한, 포유류에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 유도체를 상기 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 암, 예컨대 급성 골수 백혈병, 청소년에서의 암, 소아기 신피질 암종, AIDS-관련 암(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형 기형, 배아 종양, 배세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아기 암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 관 상피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉육종, 두개외 배세포 종양, 생식선외 배세포 종양, 안암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 배세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순암 및 구강암, 간암, 소엽성 상피내 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠재성 원발성인 전이성 편평 경부암, 정중선 관 암종, 입의 암(mouth cancer), 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 골 및 골육종의 악성 섬유성 조직구종, 비강암 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 구순암 및 구강암, 구인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 복부(위) 암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 영양막 종양, 소아기의 비통상적 암, 요관암, 자궁 육종, 질암, 외음부암 또는 바이러스-유발 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 비-암성 과다증식성 장애, 예컨대 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증 또는 전립선(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))의 치료에 관한 것이다.

[0376] 특정 양태에서, 본 개시내용은 폐암의 치료 방법으로서, 유효량의 상기 기재된 화합물(또는 이를 포함하는 약학

적 조성물) 중 임의의 것을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 폐암은 비-소세포 폐 암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평 세포 폐 암종, 또는 대세포 폐 암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 개시된 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 다른 폐암은 선 종양, 유암종 및 미분화 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용의 방법에 따라 본 개시내용의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물, 또는 유도체를 사용하여 치료될 수 있는 대상체는, 예를 들어, 급성 골수 백혈병, 급성 골수 백혈병, 청소년에서의 암, 소아기 신피질 암종, AIDS-관련 암(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형 기형, 배아 종양, 배세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아기 암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 관 상피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉육종, 두개외 배세포 종양, 생식선외 배세포 종양, 안암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 배세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순암 및 구강암, 간암, 소엽성 상피내 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠재성 원발성인 전이성 편평 경부암, 정중선 관 암종, 입의 암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 골 및 골육종의 악성 섬유성 조직구종, 비강암 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 구순암 및 구강암, 구인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 복부(위) 암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 영양막 종양, 소아기의 비통상적 암, 요관암, 자궁 육종, 질암, 외음부암 또는 바이러스-유발 암을 갖는 것으로 진단된 대상체를 포함한다. 일부 양태에서 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료되는 대상체는 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비-암성 과다증식성 장애를 갖는 것으로 진단된 대상체를 포함한다. 본 개시내용은 단백질을 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시켜 돌연변이 KRAS 단백질 활성을 조절하는 방법을 추가로 제공한다. 조절은 단백질 활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 돌연변이 KRAS 단백질을 용액 중에서 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시켜 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 관심 단백질을 발현하는 세포, 조직, 기관을 접촉시켜 돌연변이 KRAS 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 설치류 및 포유류(예를 들어, 인간)를 포함하나 이에 제한되지 않는 대상체에게 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하여 대상체에서 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 조절 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 억제 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 세포에서 KRAS 돌연변이체의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 개시내용의 화합물과 상기 세포를 접촉시켜 상기 세포에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 조직에서 돌연변이 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 개시내용의 화합물과 상기 조직을 접촉시켜 상기 조직에서 돌연변이 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 유기체에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 개시내용의 화합물과 상기 유기체를 접촉시켜 상기 유기체에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 동물에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 개시내용의 화합물과 상기 동물을 접촉시켜 상기 동물에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 포유류에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 개시내용의 화합물과 상기 포유류를 접촉시켜 상기 포유류에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 인간에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 개시내용의 화합물과 상기 인간을 접촉시켜 상기 인간에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 KRAS 활성에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 구성요소, 또는 심지어 표적 효소의 중첩 세트를 조절하는 것으로 알려진 제제가 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물 또는 이의 유도체와 조합하여 사용되는 조합 요법을 위한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 이러한 요법은 본 개시내용의 하나 이상의 화합물과 화학요법제, 치료용 항체, 및 방사선 치료의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0377] 많은 화학요법제가 현재 당업계에 알려져 있으며, 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생제(intercalating antibiotics), 성장 인자 억제제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포아이소머라제 저해제, 생물학적 반응 조절제, 항-호르몬제, 혈관신생 억제제, 및 항-안드로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0378] 본원에 기재된 화합물은 치료되는 질병에 따라, 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 상기 기재된 바와 같은 다른 제제와 공동-투여될 것이다. 조합 요법에 사용 시, 본원에 기재된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 개별적으로 투여된다. 이러한 조합 투여는 동일한 투여형의 두 제제의 동시 투여, 개별 투여형의 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상기 기재된 제제 중 임의의 것은 동일한 투여형으로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 화합물 및 상기 기재된 제제 중 임의의 것은 동시에 투여될 수 있으며, 여기서 두 제제 모두는 개별 제형으로 존재한다. 또 다른 대안예에서, 본 개시내용의 화합물을 투여한 직후 상기 기재된 제제 중 임의의 것을 투여할 수 있으며, 또는 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 개별 투여 프로토콜의 일부 양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 상기 기재된 제제 중 임의의 것은 수분 간격, 또는 수시간 간격, 또는 수일 간격으로 투여된다.

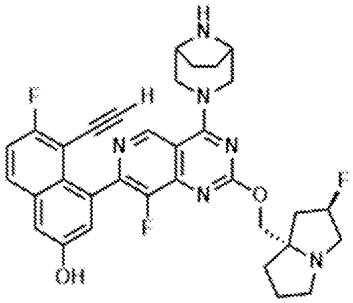
[0379] 화합물은 하기 기재된 것들 및 당해 기술 범위 내의 변형을 포함하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 당업계에 알려져 있다. 다른 시약 및 중간체는 용이하게 입수 가능한 재료를 사용하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물의 합성을 설명하는 데 사용된 임의의 변수(예를 들어, 넘버링된 "R" 치환기)는 화합물 제조 방법을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 청구범위 또는 본 명세서의 다른 섹션에서 사용된 변수와 혼동되어서는 안 된다. 하기 방법은 예시 목적을 위한 것이며, 본 개시내용의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0380] 합성

[0381] 본원에 기재된 양태는 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진다는 점이 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 당업자는 본원에 기재된 양태의 본질적 특징을 확인할 수 있으며, 이의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 용도 및 조건에 맞도록 이들을 다양하게 변경하고 수정할 수 있다. 결과적으로, 본원에 기재된 양태는 본원에서 이하에 제시되는 예시적인 실시예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.

[0382] *약어*

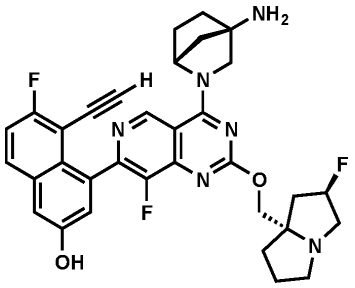
[0383] 하기 약어가 아래의 실시예 섹션 및 본원의 다른 곳에서 사용된다: 아세트산암모늄에 대해 AA; N,N-디메틸포름아미드에 대해 DMF; 디메틸설폭사이드에 대해 DMSO; 에틸에 대해 Et; 에틸 아세테이트에 대해 EtOAc; 시간(hour)에 대해 h; 아세토니트릴에 대해 MeCN 또는 CAN 메탄올에 대해 MeOH; 트리플루오로아세트산에 대해 TFA; 및 테트라하이드로푸란에 대해 THF.

[0384] 

[0385] *중간체 1*

[0386] *(4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올)*

[0387] WO 2021/041671에 기재된 합성 절차에 따라 이 화합물을 제조하였다.

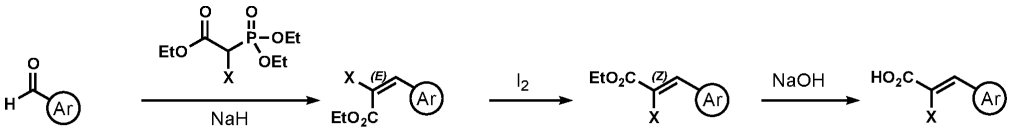
[0388] 

[0389] *중간체 2*

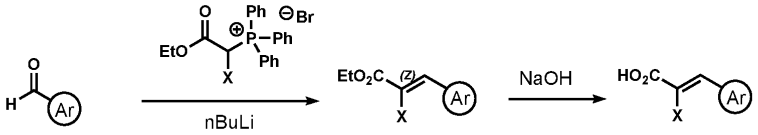
[0390] *4-(4-((1R,4R)-4-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

[0391] 적절한 출발 재료로 대체하여, 중간체 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 이 화합물을 제조하였다.

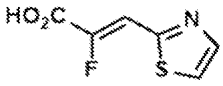
[0392] *헤테로아릴 중간체의 제조*



; 또는



[0393]

[0394] 

[0395] *중간체 3*

[0396] *(Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산*

[0397] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

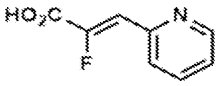
[0398] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.1 g, 4.5 mmol)를 THF(25 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.18 g, 4.5 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 티아졸-2-카르브알데하이드(0.51 g, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(150 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 60% 아세톤/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(^{1}H NMR에 의해 판단 시 10:1 E/Z, 620 mg, 3.1 mmol, 68% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_2S$에 대한 계산치 202.0; 실측치 202.2; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=22.2 Hz, 1H), 4.43 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0399] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0400] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(620 mg, 3.1 mmol)를 톨루엔(15 mL)에 용해시키고, 요오드(39 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(509 mg, 2.5 mmol, 82% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_2S$에 대한 계산치 202.0; 실측치 202.0; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (dd, *J*=3.2, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=33.3, 0.8 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0401] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0402] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(510 mg, 2.5 mmol)를 MeOH(15 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1.5 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 10 min 후, 백색 고형물이 침전되었다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, MeCN으로 세척하였다. 고형물을 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(337 mg, 1.9 mmol, 77% 수율)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_2S$에 대한 계산치 174.0; 실측치 173.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 2H), 7.29 (d, *J*=34.5 Hz, 1H).

[0403] 

[0404] *중간체 4*

[0405] *(Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산*

[0406] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0407] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.5 g, 6.2 mmol)를 THF(31 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.25 g, 6.2 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 피콜린알데하이드(0.66 g, 6.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(15 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(^1H NMR에 의해 판단 시 3:1 E/Z 혼합물, 910 mg, 4.6 mmol, 75% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대한 계산치 196.1; 실측치 196.1; E 이성질체 보고됨: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J*=7.9, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=20.4 Hz, 1H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

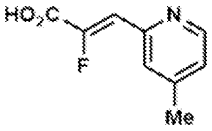
[0408] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0409] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(420 mg, 2.1 mmol)를 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 요오드(27 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(240 mg, 1.2 mmol, 58% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대한 계산치 196.1; 실측치 196.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (ddd, *J*=5.0, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J*=8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=8.0, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J*=7.8, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=34.9 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0410] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0411] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(415 mg, 2.1 mmol)를 MeOH(15 mL)에 용해시켰다. 용액을 0

℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 2.1 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(2.0 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 2.1 mL, 2.1 mmol)을 적가하였다. 10 min 후, 백색 고형물이 침전되었다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, Et_2O로 세척하였다. 고형물을 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(235 mg, 1.4 mmol, 66% 수율)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_7FNO_2$에 대한 계산치 168.0; 실측치 167.8. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (ddd, *J*=4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J*=8.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J*=8.0, 1.1, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=35.3 Hz, 1H).

[0412] 

[0413] *중간체 5*

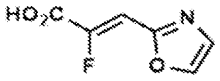
[0414] *(Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0415] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0416] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 2-포르밀-4-피콜린(125 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95:5 H_2O:MeCN:0.05% TFA → 5:95 H_2O:MeCN:0.05% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(32 mg, 0.15 mmol, 15% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.2; 실측치 209.8; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0417] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0418] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(32 mg, 0.15 mmol)를 MeOH(1.5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1.0 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산(27 mg, 0.15 mmol, 정량적 수율이 추정됨; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_8FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 182.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=35.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

[0419] 

[0420] *중간체 6*

[0421] *(Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산*

[0422] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0423] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까

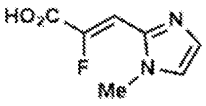
지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 옥사졸-2-카르브알데하이드(100 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(1H NMR에 의해 판단 시 6:1 E/Z, 165 mg, 0.89 mmol, 86% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_3$에 대한 계산치 186.0; 실측치 186.0; E 이성질체 보고됨: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0424] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0425] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(165 mg, 0.89 mmol)를 톨루엔(2 mL)에 용해시키고, 요오드(11 mg, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(22 mg, 0.12 mmol, 13% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_3$에 대한 계산치 186.0; 실측치 185.9 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=31.0 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0426] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0427] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(22 mg, 0.12 mmol)를 MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(0.3 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산(18 mg, 0.12 mmol, 정량적 수율이 추정됨; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_3$에 대한 계산치 158.0; 실측치 157.8; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=32.2 Hz, 1H).

[0428] 

[0429] *중간체 7*

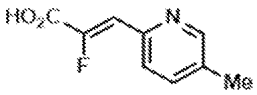
[0430] *(Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산*

[0431] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0432] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 1-메틸이미다졸-2-카르브알데하이드(114 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95:5 H_2O:MeCN:10 mM AA → 100% 5:95 H_2O:MeCN:10 nM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트(16 mg, 0.08 mmol, 8% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{12}FN_2O_2$에 대한 계산치 199.1; 실측치 198.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=30.5 Hz, 1H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0433] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0434] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트(16 mg, 0.08 mmol)를 MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.08 mL, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(0.3 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.08 mL, 0.08 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산(13 mg, 0.08 mmol, 정량적 수율이 추정됨; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_7H_8FN_2O_2$에 대한 계산치 171.0; 실측치 170.9; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=31.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

[0435] 

[0436] *중간체 8*

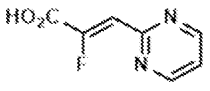
[0437] *(Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0438] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0439] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 5-메틸피콜린알데하이드(125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(15 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95:5 H_2O:MeCN:0.05% TFA → 100% 5:95 H_2O:MeCN:0.05% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(12 mg, 0.06 mmol, 6% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.2; 실측치 210.1 ^1H NMR (500 MHz, $CDCL_3$) δ 8.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=35.3 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0440] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0441] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(12 mg, 0.06 mmol)를 MeOH(0.5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.06 mL, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1.0 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.06 mL, 0.06 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산(10 mg, 0.06 mmol, 정량적 수율이 추정됨; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_8FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 181.6; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 6.95 (d, *J*=35.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

[0442] 

[0443] *중간체 9*

[0444] *(Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산*

[0445] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0446] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.6 g, 6.6 mmol)를 THF(50 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.26 g, 6.6 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 피리미딘-2-카르브알데하이드(0.71 g, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이

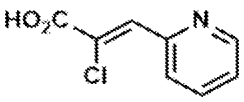
실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(150 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 90% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(1H NMR에 의해 판단 시 5:1 E/Z, 592 mg, 3.0 mmol, 46% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.2; 실측치 197.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0447] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0448] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(592 mg, 3.0 mmol)를 톨루엔(15 mL)에 용해시키고, 요오드(38 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(253 mg, 1.3 mmol, 43% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.2; 실측치 196.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.21 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=30.8 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0449] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0450] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(253 mg, 1.3 mmol)를 MeOH(10 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 1.3 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1.0 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 10 min 후, 백색 고형물이 침전되었다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(190 mg, 1.1 mmol, 88% 수율)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_7H_6FN_2O_2$에 대한 계산치 169.1; 실측치 168.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=31.5 Hz, 1H).

[0451] 

[0452] *중간체 10*

[0453] *(Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴산*

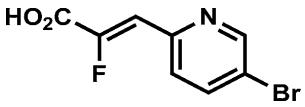
[0454] *단계 1: 에틸 (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0455] 에틸 2-클로로-2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(300 mg, 1.2 mmol)를 THF(5.8 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 46 mg, 1.2 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 피콜린알데하이드(124 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(15 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(5 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(79 mg, 0.37 mmol, 32% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}ClNO_2$에 대한 계산치 212.0; 실측치 211.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (ddd, *J*=4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (dt, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (ddd, *J*=8.0, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J*=7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 4.28 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0456] *단계 2: (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0457] 에틸 (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(79 mg, 0.37 mmol)를 MeOH(2 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.37 mL, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하

였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1.0 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.37 mL, 0.37 mmol)을 적가하였다. 10 min 후, 용액을 바로 농축시켜 (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(60 mg, 0.33 mmol, 88% 수율)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_7ClNO_2$에 대한 계산치 184.0; 실측치 183.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (ddd, *J*=4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (dt, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J*=8.0, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (ddd, *J*=7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H).

[0458] 

[0459] *중간체 11*

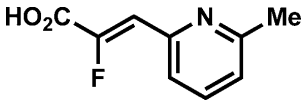
[0460] *(Z)-3-(5-브로모피리딘-2-일)-2-플루오로아크릴산*

[0461] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-브로모피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0462] (2-에톡시-1-플루오로-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(2.4 g, 5.4 mmol, U.S.9,345,791에 기재된 합성 절차에 따라 제조됨)를 0℃에서 THF(30 mL) 중에 교반하였다. 혼합물에 nBuLi 용액(헥산 중 1.6 M, 3.4 mL, 5.4 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 이후 5-브로모피콜린알데하이드(1.0 g, 5.4 mmol)를 고형물로서 첨가하였다. 반응 혼합물이 2 시간에 걸쳐 실온까지 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 바로 정제하여 표제 생성물을 E/Z 이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 후속하여, 이들 이성질체를 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 분리하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-브로모피리딘-2-일)아크릴레이트(550 mg, 2.0 mmol, 34%)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}BrFNO_2$에 대한 계산치 274.0; 실측치 273.6; NMR: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=34.3 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0463] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(5-브로모피리딘-3-일)아크릴산의 제조*

[0464] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-브로모피리딘-3-일)아크릴레이트(250 mg, 0.91 mmol)를 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 910 μL, 0.91 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 물(5 mL)로 희석하였다. 염산 수용액(1.0 M, 910 μL, 0.91 mmol)의 첨가 시, 침전물이 형성되었다. 고형물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(5-브로모피리딘-3-일)아크릴산(217 mg, 0.88 mmol, 97%)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_6BrFNO_2$에 대한 계산치 246.0; 실측치 245.7; NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=34.6 Hz, 1H).

[0465] 

[0466] *중간체 12*

[0467] *(Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

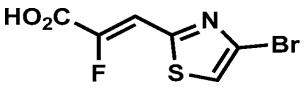
[0468] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0469] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 6-메틸피리딘-2-카르브알데하이드(125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추

가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 5 μm 입자; 구배: 5:95 MeCN:H_2O(0.05% TFA 함유) → 95:5 MeCN:H_2O(0.05% TFA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(31 mg, 0.15 mmol, 14% 수율)를 제공하였다; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.1; 실측치 209.7; NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 4.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0470] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0471] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-4-일)아크릴레이트(31 mg, 0.15 mmol)를 MeOH(1.5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 150 μL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물(1 mL)로 희석하고, 염산 용액(1.0 M, 150 μL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 동결건조시키고, 미정제 물질을 추가 정제 없이 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_9FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 182.1; NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=35.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

[0472] 

[0473] *중간체 13*

[0474] *(Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴산*

[0475] *단계 1: 에틸 (E)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트의 제조*

[0476] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 4-브로모티아졸-2-카르브알데하이드(198 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트(1H NMR에 의해 판단 시 5:1 E/Z, 168 mg, 0.60 mmol, 60% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_8BrFNO_2S$에 대한 계산치 279.9; 실측치 279.9; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, *J*=21.7 Hz, 2H), 4.43 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

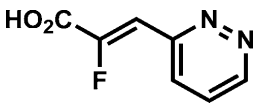
[0477] *단계 2: 에틸 (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트의 제조*

[0478] (E)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트(168 mg, 0.6 mmol)를 톨루엔(2 mL)에 용해시키고, 요오드(15 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트(148 mg, 0.53 mmol, 88% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_8BrFNO_2S$에 대한 계산치 279.9; 실측치 279.9; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=33.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0479] *단계 3: (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴산의 제조*

[0480] (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트(142 mg, 0.51 mmol)를 MeOH(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.51 mL, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.51 mL, 0.51 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트를 백색 고형물로서 제공하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z:

[M+H]$^+$ $C_6H_4BrFNO_2S$에 대한 계산치 251.9; 실측치 251.7; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.28 (d, *J*=33.7 Hz, 1H).



[0481]

[0482] *중간체 14*

[0483] *(Z)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴산*

[0484] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴레이트의 제조*

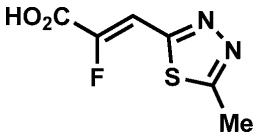
[0485] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 피리다진-3-카르브알데하이드(110 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴레이트(1H NMR에 의해 판단 시 3:1 E/Z, 168 mg, 0.60 mmol, 60% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: [M+H]$^+$ $C_9H_{10}N_2O_2$에 대한 계산치 197.1; 실측치 196.8; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (dd, *J*=5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=19.9 Hz, 1H), 4.27 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0486] *단계 2: 에틸 (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트의 제조*

[0487] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴레이트(98 mg, 0.5 mmol)를 톨루엔(2 mL)에 용해시키고, 요오드(12 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트(58 mg, 0.30 mmol, 59% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: [M+H]$^+$ $C_9H_{10}N_2O_2$에 대한 계산치 197.1; 실측치 196.8; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=34.7 Hz, 1H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0488] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴산의 제조*

[0489] 에틸 (Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-플루오로아크릴레이트(55 mg, 0.28 mmol)를 MeOH(2 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.28 mL, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.28 mL, 0.28 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴산을 백색 고형물로서 제공하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: [M+H]$^+$ $C_7H_6FN_2O_2$에 대한 계산치 169.0; 실측치 168.8; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.6, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=34.7 Hz, 1H).



[0490]

[0491] *중간체 15*

[0492] *(Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴산*

[0493] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

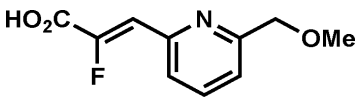
[0494] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-카르브알데하이드(132 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(^{1}H에 의해 판단 시 6:1 E/Z 정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_{10}FN_2O_2S$에 대한 계산치 217.0; 실측치 216.8; E 이성질체 보고됨: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCL_3$) δ 7.36 (d, *J*=21.0 Hz, 1H), 4.40 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0495] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0496] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴레이트(추정 223 mg, 1.0 mmol)를 톨루엔(2 mL)에 용해시키고, 요오드(17 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴레이트(63 mg, 0.29 mmol, 2 단계에 걸쳐 29% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_{10}FN_2O_2S$에 대한 계산치 217.0; 실측치 216.8; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J*=32.1 Hz, 1H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0497] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0498] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴레이트(63 mg, 0.29 mmol)를 MeOH(2 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.29 mL, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.29 mL, 0.29 mmol)을 적가하였다. 황색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과에 의해 수집하였다. 고형물을 에테르(2 x 2 mL)로 분쇄하고 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴산(35 mg, 0.18 mmol, 63% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_6FN_2O_2S$에 대한 계산치 189.0; 실측치 188.8; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (d, *J*=33.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[0499] 

[0500] *중간체 16*

[0501] *(Z)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴산*

[0502] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

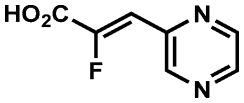
[0503] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 6-(메톡시메틸)피콜린알데하이드(156 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴레이트(1H NMR에 의해 판단 시 3:1 E/Z, 120 mg, 0.50 mmol, 49% 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_3$에 대한 계산치 240.1; 실측치 240.0; E 이성질체 보고됨: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=20.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0504] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0505] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴레이트(120 mg, 0.5 mmol)를 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 요오드(6 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(59 mg, 0.25 mmol, 49% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_3$에 대한 계산치 240.1; 실측치 223.8; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.33 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0506] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0507] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴레이트(59 mg, 0.25 mmol)를 MeOH(3 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.25 mL, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가 물(1 mL)을 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.28 mL, 0.28 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 원하는 생성물인 염화나트륨 부가물을 백색 고형물로서 제공하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}FNO_3$에 대한 계산치 212.1; 실측치 211.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=35.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.37 (s, 3H).

[0508] 

[0509] *중간체 17*

[0510] *(Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산*

[0511] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0512] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.7 g, 7.0 mmol)를 THF(35 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 280 mg, 7.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 피라진-2-카르브알데하이드(750 mg, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(50 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(50 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1H NMR에 의해 판단 시 6:1 E/Z, 930 mg, 4.8 mmol, 68% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.1; 실측치 197.0; E 이성질체 보고됨: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J*=2.5, 1.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=19.1 Hz, 1H), 4.27 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

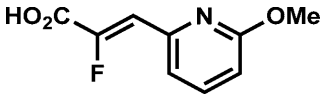
[0513] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0514] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴레이트(930 mg, 4.8 mmol)를 톨루엔(50 mL)에 용해시키고, 요오드(240 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(710 mg, 3.6 mmol, 76% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.1; 실측치 197.0; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J*=2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0515] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산의 제조*

[0516] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴레이트(710 mg, 3.6 mmol)를 MeOH(25 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 3.6 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성된 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 3.6 mL, 3.6 mmol)을 적가하였으며, 침전물이 형성되었다. 10 min 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하

에 건조시켜 원하는 생성물(570 mg, 3.4 mmol, 94% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_7H_6FN_2O_2$에 대한 계산치 169.0; 실측치 169.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J*=2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=34.9 Hz, 1H).

[0517] 

[0518] *중간체 18*

[0519] *(Z)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴산*

[0520] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

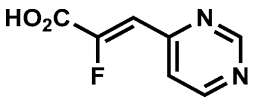
[0521] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 6-메톡시피콜린알데하이드(140 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1H NMR에 의해 판단 시 6:1 E/Z, 170 mg, 0.75 mmol, 72% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_3$에 대한 계산치 226.1; 실측치 225.9.

[0522] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0523] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트(170 mg, 0.75 mmol)를 톨루엔(5 mL)에 용해시키고 요오드(190 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(75 mg, 0.33 mmol, 45% 수율)을 제공하였다.; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_3$에 대한 계산치 226.1; 실측치 226.1; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCL_3$) δ 7.60 (dd, *J*=8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=34.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0524] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0525] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트(71 mg, 0.32 mmol)를 MeOH(3 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.32 mL, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성된 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.32 mL, 0.32 mmol)을 적가하였으며, 침전물이 형성되었다. 10 min 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물(42 mg, 0.2 mmol, 67% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_9FNO_3$에 대한 계산치 198.0; 실측치 198.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (dd, *J*=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=34.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=8.3 Hz, 1H).

[0526] 

[0527] *중간체 19*

[0528] *(Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)아크릴산*

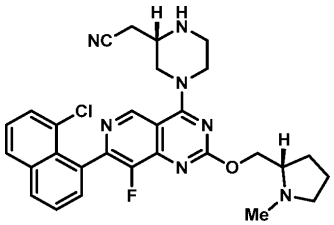
[0529] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)아크릴레이트의 제조*

[0530] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.1 g, 4.6 mmol)를 THF(11 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 185 mg, 4.6 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 피리미딘-4-카르브알데하이드(250 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이

실온까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 15% 아세톤/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(40 mg, 0.2 mmol, 9% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.1; 실측치 197.0; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=33.9 Hz, 1H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

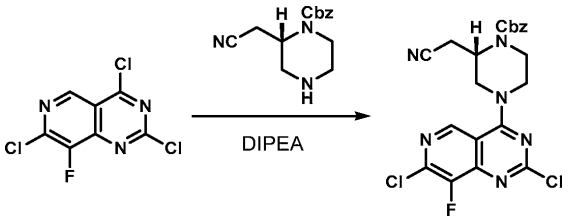
[0531] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)아크릴산의 제조*

[0532] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)아크릴레이트(20 mg, 0.1 mmol)를 MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.1 mL, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성된 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.1 mL, 0.1 mmol)을 적가하였다. 용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 원하는 생성물인 염화나트륨 부가물(정량적 수율이 추정됨)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_7H_6FN_2O_2$에 대한 계산치 169.0; 실측치 169.0.

[0533] 

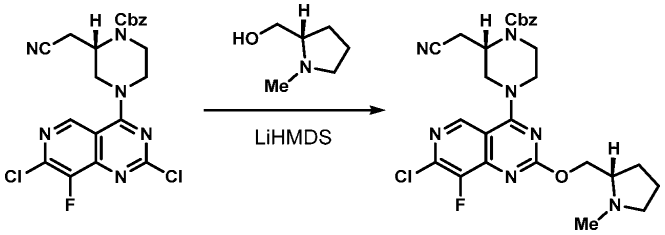
[0534] *중간체 20*

[0535] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0536] 

[0537] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

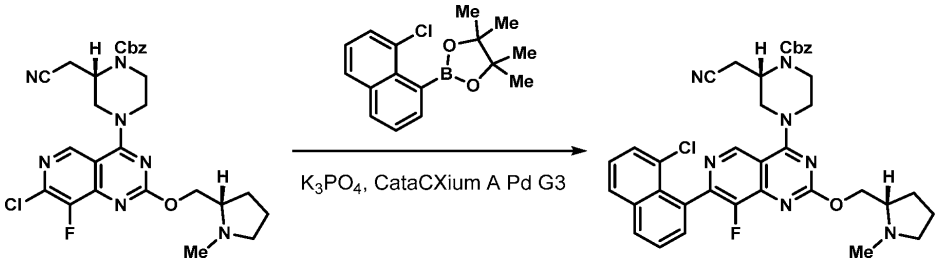
[0538] 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1.2 g, 4.75 mmol)을 DCM(24 mL)에 현탁시키고, 용액을 -40℃까지 냉각시켰다. DIPEA(1.2 mL, 7.1 mmol)를 적가하고, 이어서 DCM(10 mL) 중의 용액으로서 벤질 (S)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 4.75 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.2 g, 4.64 mmol, 97%)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{21}H_{18}Cl_2FN_6O_2$에 대한 계산치 475.1; 실측치 474.8; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 5.20 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.48 (m, 1H), 3.05 - 2.76 (m, 1H), 2.68 (dd, *J*=17.0, 5.0 Hz, 1H).



[0539]

[0540] *단계 2: 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

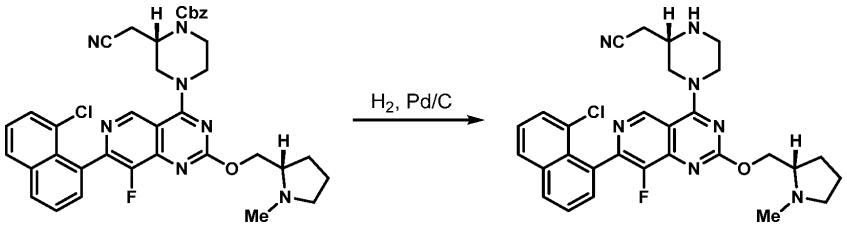
[0541] (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(100 mg, 0.88 mmol)을 THF(7.4 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 0.88 mL, 0.88 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(350 mg, 0.74 mmol)를 THF(2 mL)에 용해시키고, 용액에 적가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc w 5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(350 mg, 0.63 mmol, 85% 수율)을 백색 포움으로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}ClFN_7O_3$에 대한 계산치 554.2; 실측치 554.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 5.22 - 5.16 (m, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.55 (dd, *J*=10.9, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*=10.8, 6.1 Hz, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 1H), 3.11 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.00 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H).



[0542]

[0543] *단계 3: 벤질 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0544] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(100 mg, 0.19 mmol), 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(84 mg, 0.29 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen. 3](7 mg, 9.6 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(2.9 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 0.3 mL, 0.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc w/ 5% Et_3N/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(80 mg, 0.12 mmol, 61% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{36}ClFN_7O_3$에 대한 계산치 680.3; 실측치 680.4.

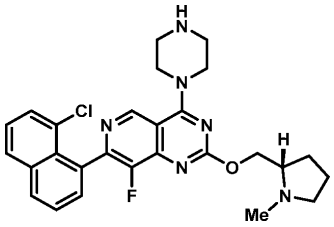


[0545]

[0546] *단계 4: 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-*

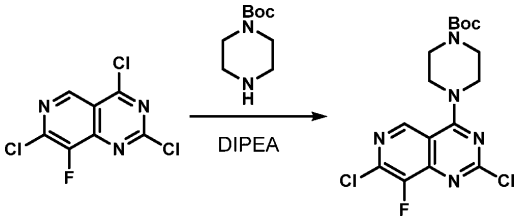
d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조

[0547] 벤질 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(80 mg, 0.12 mmol)를 MeOH(2.4 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 63 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 수소 기체(벌룬)를 5 min 동안 반응 혼합물을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 유지하였다. 30 min 후, 반응 혼합물을 규조토 패드(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 원하는 생성물과 탈할로겐화 생성물(2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴)의 비정량화 혼합물을 함유하는 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{31}ClFN_7O$에 대한 계산치 546.2; 실측치 546.1.

[0548] 

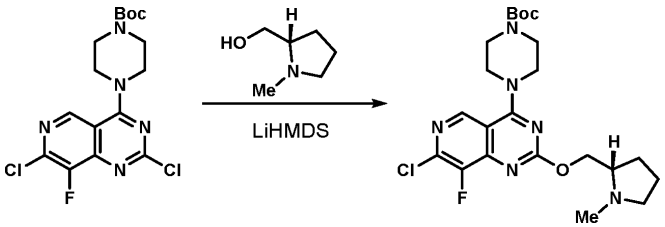
[0549] *중간체 21*

[0550] *(S)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0551] 

[0552] *단계 1: 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

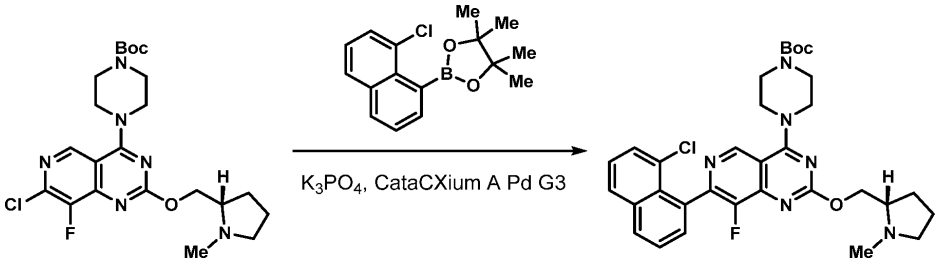
[0553] 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1 g, 4.0 mmol)을 DCM(20 mL)에 현탁시키고, 용액을 -40℃까지 냉각시켰다. DIPEA(1.0 mL, 5.9 mmol)를 첨가하고, 이어서 DCM(5 mL) 중의 용액으로서 3차-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(0.74 g, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 30 min 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 부분적으로 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1.4 g, 3.6 mmol, 90% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{16}H_{19}Cl_2FN_5O_2$에 대한 계산치 402.1; 실측치 401.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 4H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

[0554] 

[0555] *단계 2: 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

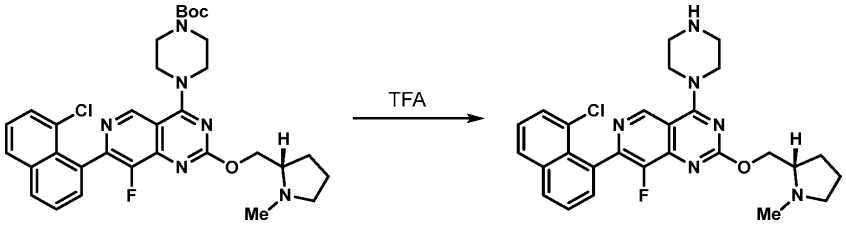
[0556] (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(0.6 g, 5.2 mmol)을 THF(17.4 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 5.2 mL, 5.2 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.5 mmol)를 THF(10 mL) 중에 현탁시키고, 용액에 적가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 16 h 동안

교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1.5 g, 3.1 mmol, 90% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{22}H_{31}ClFN_6O_3$에 대한 계산치 481.2; 실측치 481.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 4.53 (dd, *J*=10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J*=10.7, 6.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (td, *J*=9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0557] 

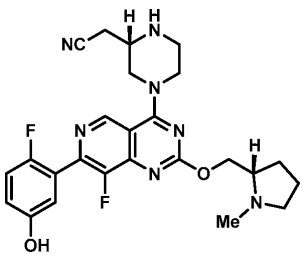
[0558] *단계 3: 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0559] 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(145 mg, 0.30 mmol), 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(105 mg, 0.36 mmol) 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen. 3](22 mg, 0.03 mmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(5 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 0.45 mL, 0.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc w/ 5% Et_3N/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(84 mg, 0.14 mmol, 45% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{37}ClFN_6O_3$에 대한 계산치 607.3; 실측치 607.2.

[0560] 

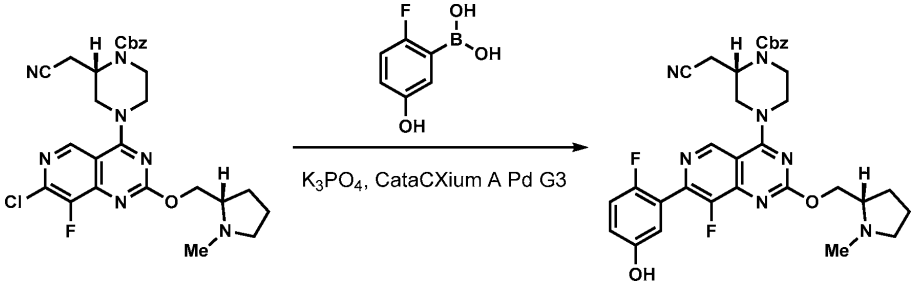
[0561] *단계 4: (S)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0562] 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(15 mg, 0.025 mmol)를 DCM(1 mL)에 용해시키고, TFA(0.25 mL, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{29}ClFN_6O$에 대한 계산치 507.2, 실측치 507.1.

[0563] 

[0564] *중간체 22*

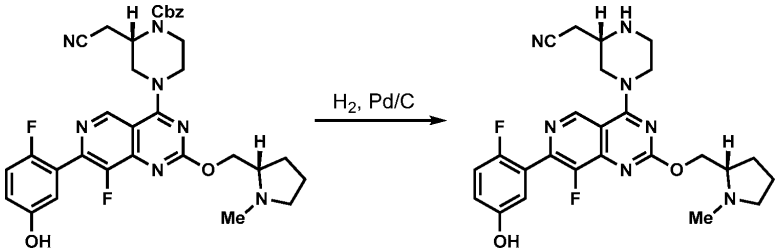
[0565] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0566]

[0567] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

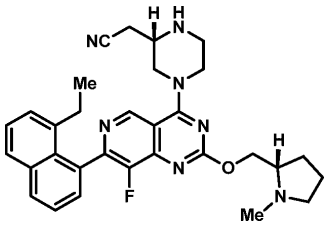
[0568] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(32 mg, 0.058 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen. 3](4.2 mg, 5.8 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.9 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 0.1 mL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(80 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산 → 20% MeOH/EtOAc(5% Et_3N 함유))에 의해 정제하여 원하는 생성물(30 mg, 0.048 mmol, 82% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{34}F_2N_7O_4$에 대한 계산치 630.3; 실측치 630.2; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 7.05 - 6.86 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H).



[0569]

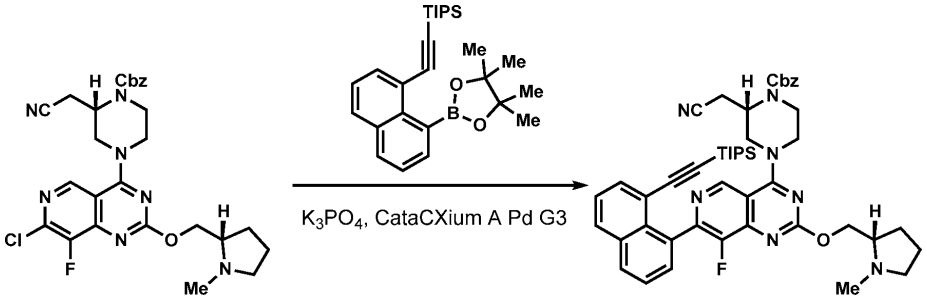
[0570] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0571] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(30 mg, 0.048 mmol)를 MeOH(1.0 mL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(10 wt.%, 25 mg, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 수소 기체를 5 min 동안 용액을 통해 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 유지하였다. 30 min 후, 반응 혼합물을 규조토 패드(Celite®)를 통해 여과하고, 바로 농축시켜 원하는 생성물(정량적 수율이 추정됨)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_7O_2$에 대한 계산치 496.2; 실측치 496.3.

[0572] 

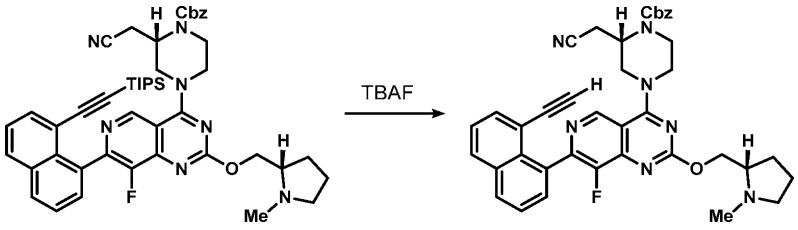
[0573] *중간체 23*

[0574] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0575] 

[0576] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

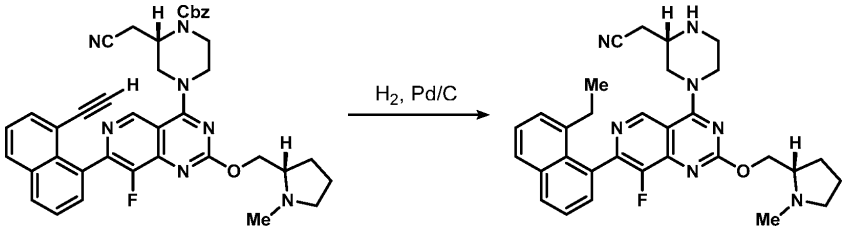
[0577] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(32 mg, 0.058 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란([이 물질은 WO 2022031678A1에 상세히 기재된 절차에 따라 제조됨] 38 mg, 0.087 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](4.2 mg, 5.8 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.9 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 90 μl, 0.17 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(35 mg, 0.04 mmol, 73% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{56}FN_7O_3Si$에 대한 계산치 826.4; 실측치 826.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 - 9.02 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 5.27 - 5.13 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.43 - 4.18 (m, 3H), 4.04 - 3.56 (m, 2H), 3.10 (br t, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.55 (m, 3H), 2.51 - 2.46 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 0.95 - 0.82 (m, 18H), 0.61 - 0.49 (m, 3H).

[0578] 

[0579] *단계 2: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

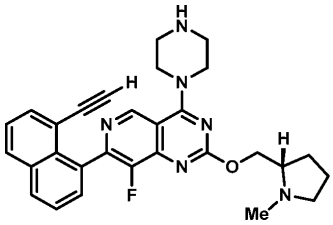
[0580] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(35 mg, 0.042 mmol)를 THF(0.8 mL)에 용해시키고, 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드 용액(THF 중 1.0 M, 40 μL, 0.04 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하였다. 용액을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단

계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{37}FN_7O_3$에 대한 계산치 670.3; 실측치 670.5.

[0581] 

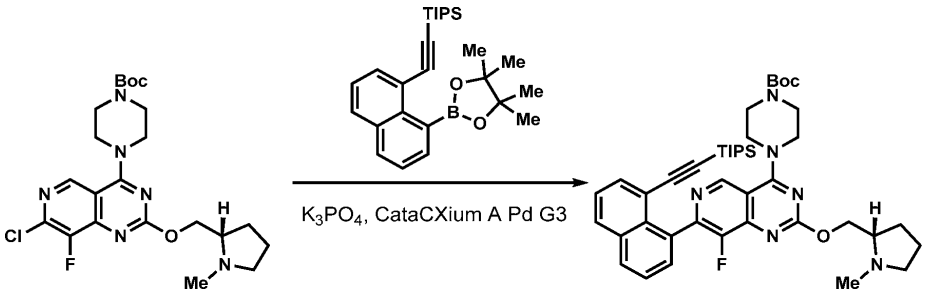
[0582] *단계 3: 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0583] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(추정 28 mg, 0.042 mmol)를 MeOH(0.8 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 22 mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{35}FN_7O$에 대한 계산치 540.3; 실측치 540.4.

[0584] 

[0585] *중간체 24*

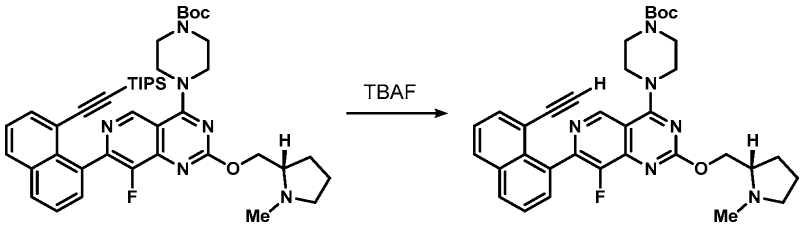
[0586] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0587] 

[0588] *단계 1: (S)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

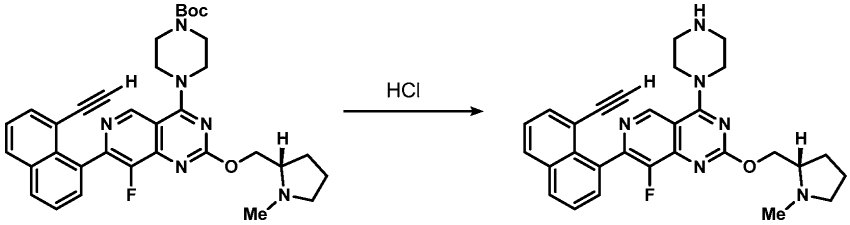
[0589] 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(70 mg, 0.15 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(95 mg, 0.22 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](11 mg, 15 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(1.5 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 220 μl, 0.44 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(100 mg, 0.13 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{58}FN_6O_3Si$에 대한 계산치 753.4; 실

측치 753.4.

[0590] 

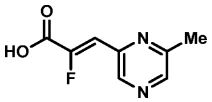
[0591] *단계 2: 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0592] 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(100 mg, 0.133 mmol)를 THF(1.3 mL)에 용해시키고, 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드 용액(THF 중 1.0 M, 160 μL, 0.16 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하였다. 용액을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{38}FN_6O_3$에 대한 계산치 597.3; 실측치 597.4.

[0593] 

[0594] *단계 3: (S)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0595] 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(10 mg, 0.017 mmol)를 MeCN(300 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 42 μL, 0.168 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaOH 용액(1.0 M, 170 μL, 0.17 mmol)으로 켄칭시키고, 용액을 농축시켰다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{30}FN_6O$에 대한 계산치 497.2; 실측치 497.3.

[0596] 

[0597] *중간체 24A*

[0598] *(Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴산*

[0599] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴레이트의 제조*

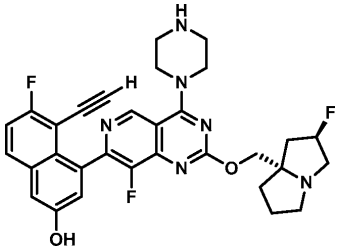
[0600] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고형물로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 6-메틸피라진-2-카르브알데하이드(125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 용액을 물(5 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1H NMR에 의해 판단 시 >15:1 E/Z, 120 mg, 0.56 mmol, 55% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}FN_2O_2$에 대한 계산치 211.1; 실측치 210.9; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=19.1 Hz, 1H), 4.26 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0601] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0602] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴레이트(120 mg, 0.56 mmol)를 톨루엔(7 mL)에 용해시키고, 요오드(14 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5 일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(73 mg, 0.35 mmol, 62% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}FN_2O_2$에 대한 계산치 211.1; 실측치 210.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=35.6 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

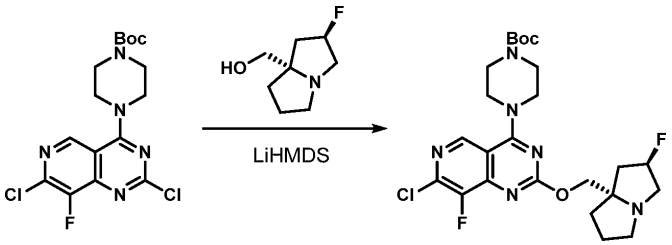
[0603] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴산의 제조*

[0604] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴레이트(73 mg, 0.35 mmol)를 MeOH(3 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.35 mL, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성된 수용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(1.0 M, 0.35 mL, 0.35 mmol)을 적가하였으며, 침전물이 형성되었다. 10 min 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물(34 mg, 0.19 mmol, 54% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_8FN_2O_2$에 대한 계산치 183.0; 실측치 182.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H).

[0605] 

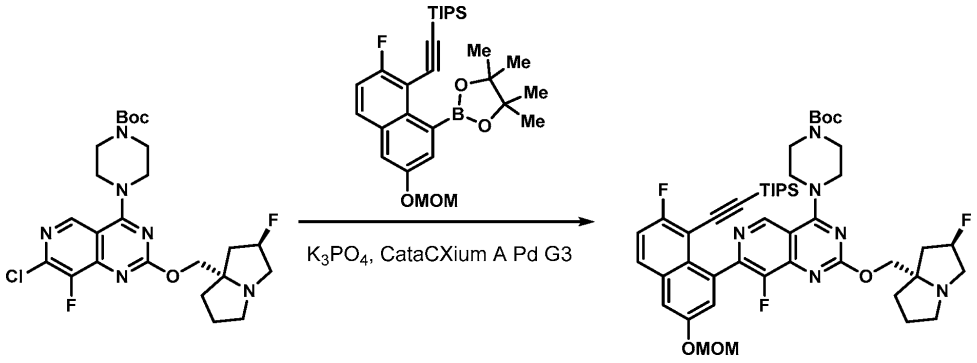
[0606] *중간체 25*

[0607] *5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올*

[0608] 

[0609] *단계 1: 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

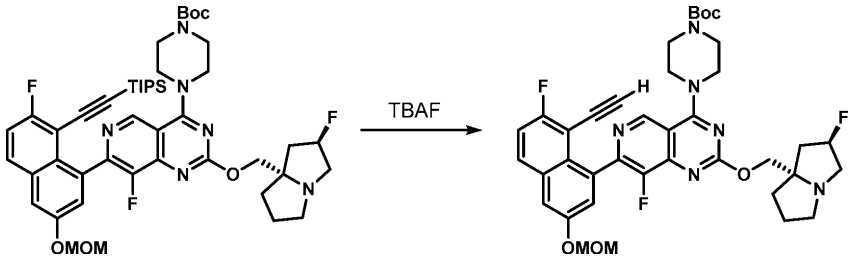
[0610] ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl 염(1.9 g, 9.5 mmol)을 THF(70 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 22 mL, 22 mmol)을 적가하였다. 모든 고형물이 용액으로 변하면(5 min), 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(3.5 g, 8.7 mmol)를 THF(10 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(3.0 g, 5.7 mmol, 66% 수율)을 백색 포움으로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{24}H_{32}ClF_2N_6O_3$에 대한 계산치 525.2; 실측치 525.5; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 0.00 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.26 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.31 - 3.12 (m, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.14 (br dd, *J*=14.7, 4.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).



[0611]

[0612] *단계 2: 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

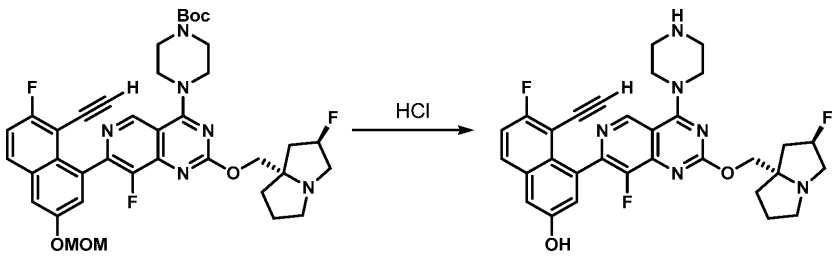
[0613] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 0.57 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(440 mg, 0.86 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물[CataCXiumRTM A Pd G3](21 mg, 0.029 mmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하고; 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(2.9 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 860 μL, 1.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1.5 h 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(450 mg, 0.51 mmol, 90% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{47}H_{62}F_3N_6O_5Si$에 대한 계산치 875.4; 실측치 875.8.



[0614]

[0615] *단계 3: 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

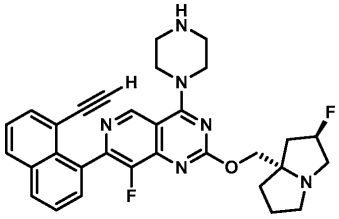
[0616] 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.57 mmol)를 THF(5.7 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시키고, TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 0.7 mL, 0.7 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(정량적 수율이 추정됨)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}F_3N_6O_5$에 대한 계산치 719.3; 실측치 719.6.



[0617]

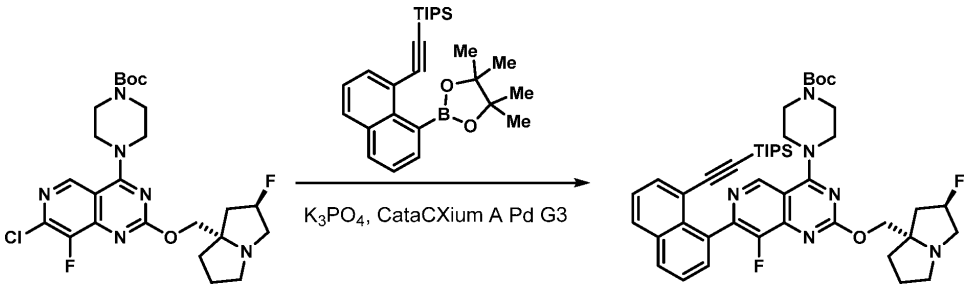
[0618] *단계 4: 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올의 제조*

[0619] 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(410 mg, 0.57 mmol)를 MeCN(5.7 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 1.4 mL, 5.7 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하였다. 2 h 후, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 5.7 mL, 5.7 mmol)을 첨가하고, 용액을 농축시켜 휘발성 유기물을 제거하였다. 생성된 수용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 염화나트륨과 함께 원하는 생성물을 제공하였다. 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하기에 충분한 순도를 가졌다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}F_3N_6O_2$에 대한 계산치 575.2; 실측치 575.4.

[0620] 

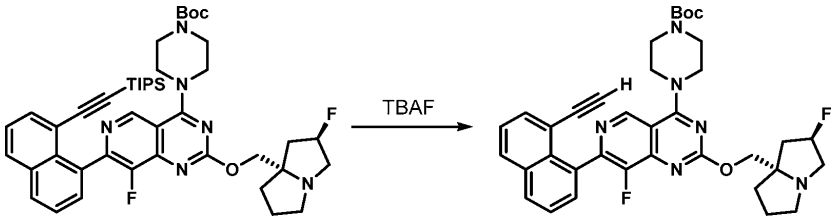
[0621] *중간체 26*

[0622] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0623] 

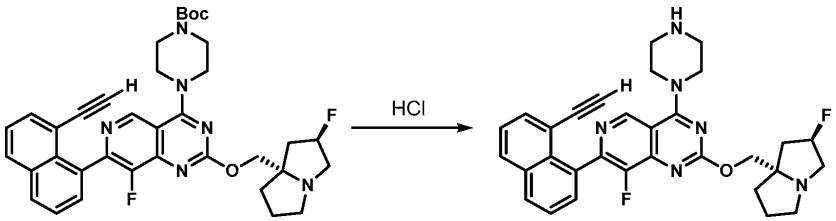
[0624] *단계 1: 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0625] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(45 mg, 0.086 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(41 mg, 0.094 mmol) 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](3.1 mg, 4.3 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(900 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 130 μL, 0.26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(57 mg, 0.072 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{45}H_{59}F_2N_6O_3Si$에 대한 계산치 797.4; 실측치 797.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=55.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.92 (br d, *J*=3.6 Hz, 4H), 3.76 - 3.58 (m, 4H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.97 (td, *J*=9.1, 5.5 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 0.87 (dd, *J*=10.2, 7.5 Hz, 18H), 0.61 - 0.49 (m, 3H).

[0626] 

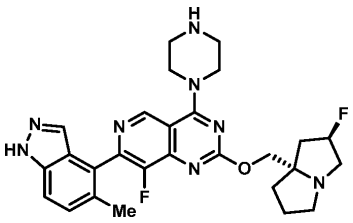
[0627] *단계 2: 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0628] 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(55 mg, 0.069 mmol) 및 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 90 μL, 0.09 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(42 mg, 0.066 mmol, 95% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{39}F_2N_6O_3$에 대한 계산치 641.3; 실측치 641.3.

[0629] 

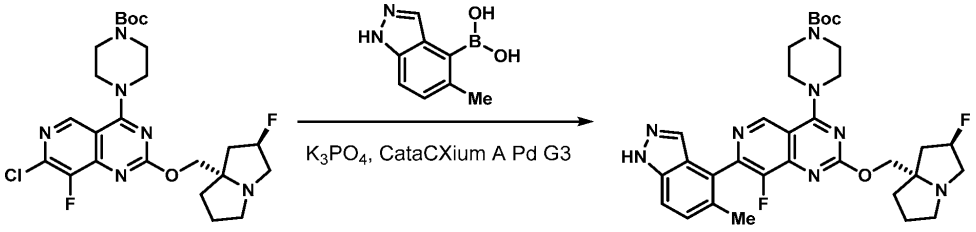
[0630] *단계 3: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0631] 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.062 mmol)를 MeCN(600 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 160 μl, 0.62 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 반응 혼합물을 NaOH 용액(1.0 M, 0.62 mL, 0.62 mmol)의 첨가에 의해 켄칭시키고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 공비혼합하고 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{31}F_2N_6O$에 대한 계산치 541.2; 실측치 541.3.

[0632] 

[0633] *중간체 27*

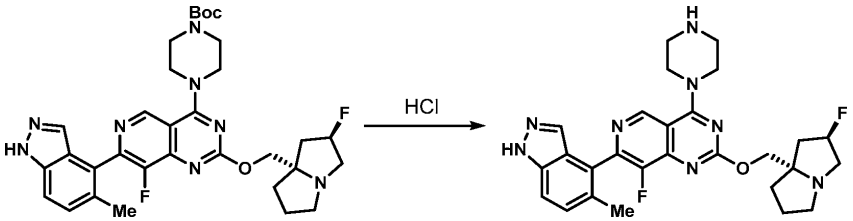
[0634] *8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0635] 

[0636] *단계 1: 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-*

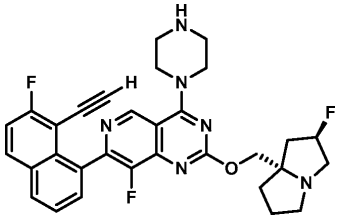
(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0637] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 0.095 mmol), (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산(16.76 mg, 0.095 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](6.9 mg, 9.5 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(950 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 190 μL, 0.26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(9 mg, 0.014 mmol, 15% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{39}F_2N_8O_3$에 대한 계산치 621.3; 실측치 621.3.

[0638] 

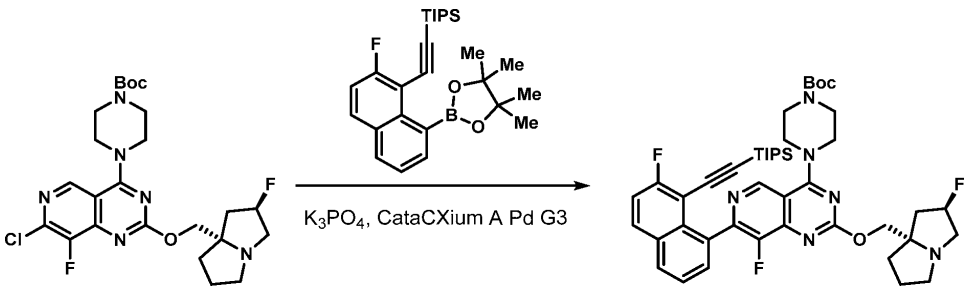
[0639] *단계 2: 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0640] 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(9 mg, 0.014 mmol)를 MeCN(750 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 36 μl, 0.15 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 물질(HCl 염으로서)을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{31}F_2N_8O$에 대한 계산치 521.3; 실측치 521.2.

[0641] 

[0642] *중간체 28*

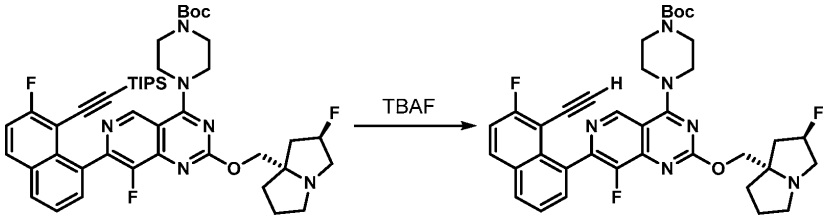
[0643] *7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0644] 

[0645] *단계 1: 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

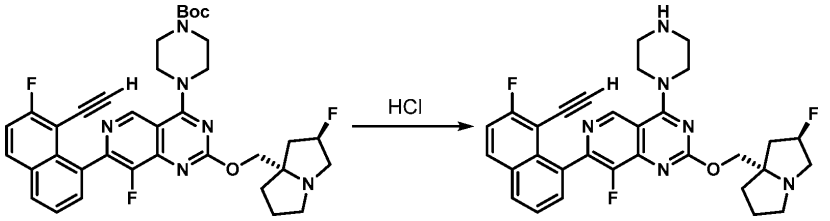
[0646] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(171 mg, 0.33 mmol), ((2-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸

-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(98 mg, 0.22 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](15.8 mg, 22 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(2.2 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 430 μL, 0.65 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(43 mg, 0.053 mmol, 24% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{45}H_{58}F_3N_6O_3Si$에 대한 계산치 815.4; 실측치 815.9.

[0647] 

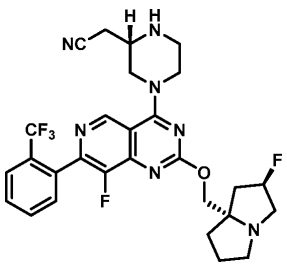
[0648] *단계 2: 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0649] 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(39 mg, 0.048 mmol)를 THF(1.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 57 μL, 0.057 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(26 mg, 0.039 mmol, 82% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{38}F_3N_6O_3$에 대한 계산치 659.3; 실측치 659.8.

[0650] 

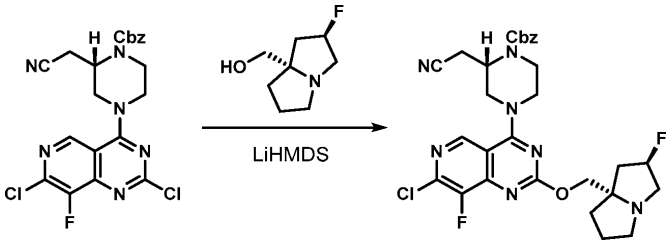
[0651] *단계 3: 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0652] 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(27 mg, 0.04 mmol)를 MeCN(500 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 100 μl, 0.41 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 1-메틸이미다졸(0.039 mL, 0.49 mmol)을 첨가하고 용액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}F_3N_6O$에 대한 계산치 559.2; 실측치 559.4.

[0653] 

[0654] *중간체 29*

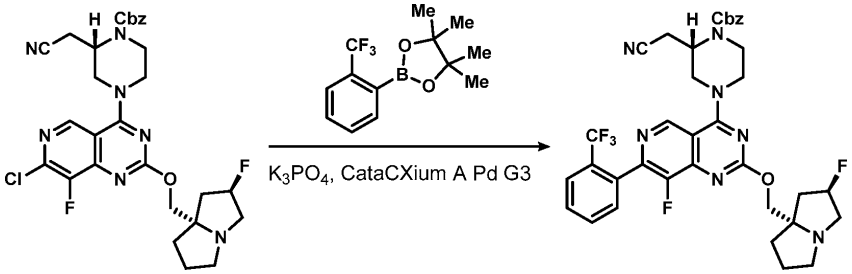
[0655] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0656]

[0657] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0658] ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl 염(680 mg, 3.5 mmol)을 THF(16 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 7.3 mL, 7.3 mmol)을 적가하였다. 모든 고형물이 용액으로 변하면(5 min), 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.5 g, 3.2 mmol)를 THF(10 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 한 후 4 h 동안 35℃까지 약하게 가온시켰다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1.6 g, 2.6 mmol, 83% 수율)을 백색 포움으로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{31}ClF_2N_7O_3$에 대한 계산치 598.2; 실측치 598.2; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=1.4 Hz, 5H), 5.26 (d, *J*=55.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.17 (m, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 3H).

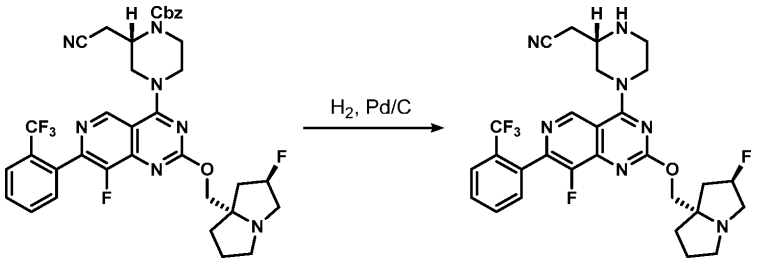


[0659]

[0660] *단계 2: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0661] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 0.084 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(45.5 mg, 0.167 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](3.0 mg, 4 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.8 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 170 μL, 0.33 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(58 mg, 0.08 mmol, 98% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{34}F_5N_7O_3$에 대한 계산치 708.3; 실측치 708.3; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 5.27 (d,

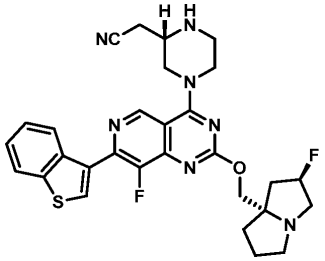
J=53.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.30 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 3H).



[0662]

[0663] *단계 3: 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

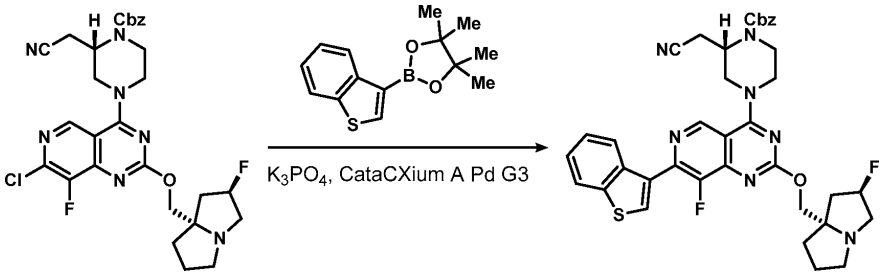
[0664] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(58 mg, 0.08 mmol)를 MeOH(0.8 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 18 mg, 0.017 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}F_5N_7O$에 대한 계산치 574.3; 실측치 574.2.



[0665]

[0666] *중간체 30*

[0667] *2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

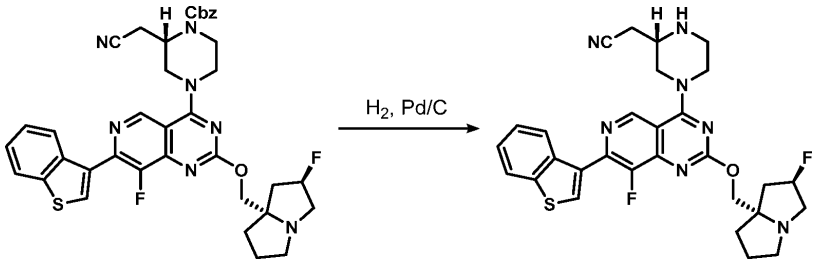


[0668]

[0669] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

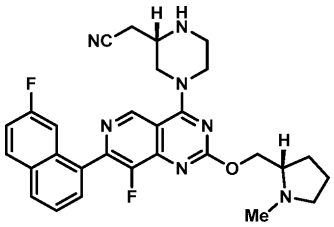
[0670] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 0.084 mmol), 2-(벤조[b]티오펜-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(43.5 mg, 0.167 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](3.0 mg, 4 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.8 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0

M, 170 μL, 0.33 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(57 mg, 0.08 mmol, 98% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{36}F_2N_7O_3S$에 대한 계산치 696.2; 실측치 696.2; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 7H), 5.28 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.49 (br d, *J*=12.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 4.39 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.23 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (dd, *J*=16.7, 5.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 3H).

[0671] 

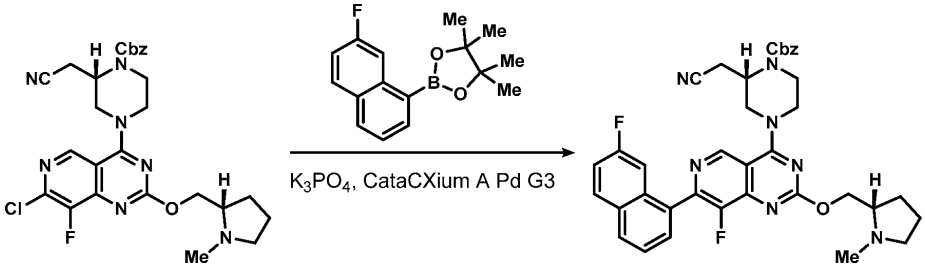
[0672] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0673] 벤질 (S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(57 mg, 0.082 mmol)를 MeOH(0.8 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 17 mg, 0.016 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{30}F_2N_7OS$에 대한 계산치 562.2; 실측치 562.3.

[0674] 

[0675] *중간체 31*

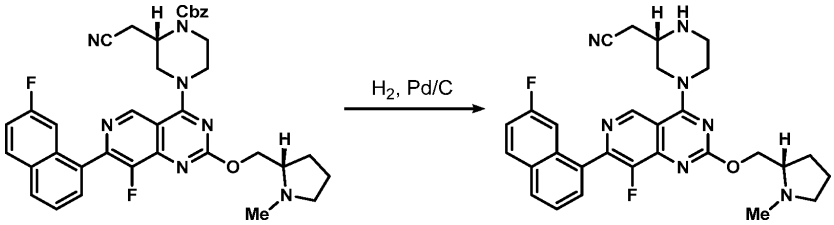
[0676] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0677] 

[0678] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

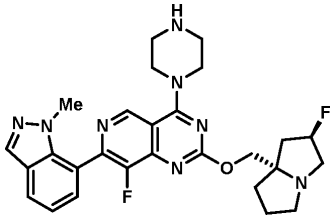
[0679] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(52 mg, 0.094 mmol), 2-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보롤란(33 mg, 0.12 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](3.4 mg, 5 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.9 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 140 μL, 0.28 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(61 mg, 0.09 mmol, 98% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{36}F_2N_7O_3$에 대한 계산치 664.3; 실측치 664.5; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 5.30 (d, *J*=66.2 Hz, 2H), 4.86 - 4.59 (m, 3H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.74 - 3.50 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 3H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H).

[0680] 

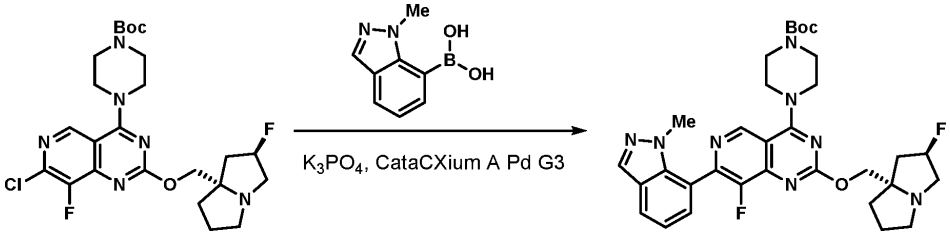
[0681] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0682] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(61 mg, 0.092 mmol)를 MeOH(2.0 mL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(10 wt.%, 20 mg, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{30}F_2N_7O$에 대한 계산치 530.2; 실측치 530.2.

[0683] 

[0684] *중간체 32*

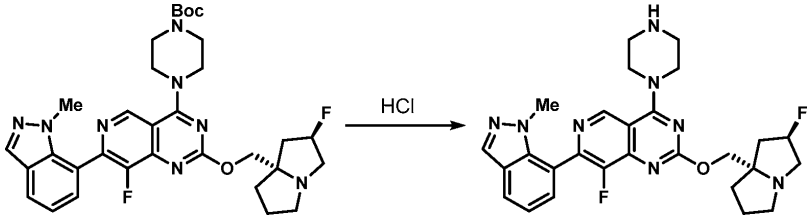
[0685] *8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0686] 

[0687] *단계 1: 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

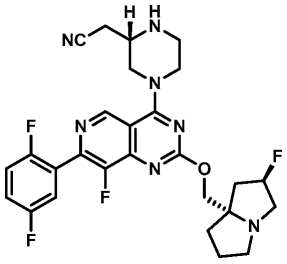
[0688] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리

도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(75 mg, 0.13 mmol), (1-메틸-1H-인다졸-7-일)보론산(38 mg, 0.21 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](10.4 mg, 14 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(1.4 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 290 μL, 0.33 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(29 mg, 0.05 mmol, 33% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{39}F_2N_8O_3$에 대한 계산치 621.3; 실측치 621.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*=51.9 Hz, 1H), 4.04 (br s, 4H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 4H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.52 - 3.04 (m, 4H), 2.66 - 2.02 (m, 6H), 1.50 (s, 9H).

[0689] 

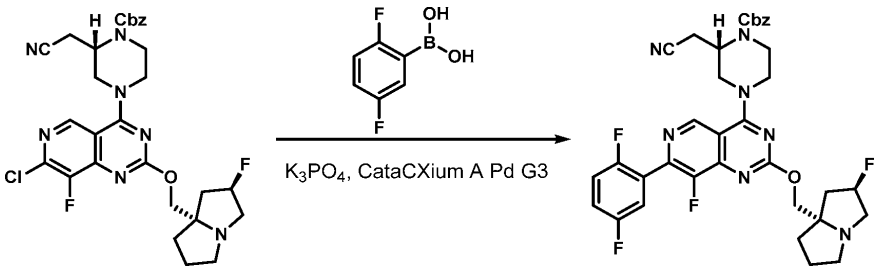
[0690] *단계 2: 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0691] 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(29 mg, 0.047 mmol)를 MeCN(1.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 120 μl, 0.47 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{31}F_2N_8O$에 대한 계산치 521.3; 실측치 521.3.

[0692] 

[0693] *중간체 33*

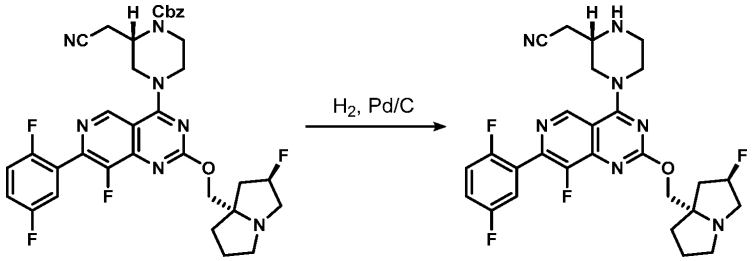
[0694] *2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0695] 

[0696] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0697] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리

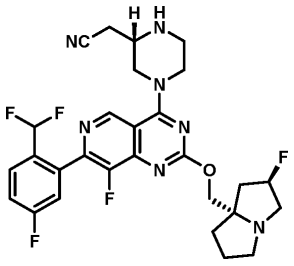
도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.067 mmol), (2,5-디플루오로페닐)보론산(21 mg, 0.134 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](2.4 mg, 3 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.7 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 100 μL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(41 mg, 0.061 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{34}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 676.3; 실측치 676.5; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 7.38 (s, 6H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.27 (d, *J*=53.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.31 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 2.97 (td, *J*=9.2, 5.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.71 (dd, *J*=16.7, 5.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 3H).



[0698]

[0699] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

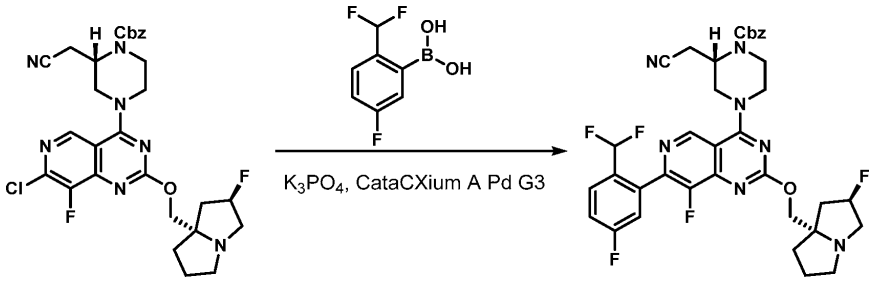
[0700] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.059 mmol)를 MeOH(1.1 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 13 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{28}F_4N_7O$에 대한 계산치 542.2; 실측치 542.3.



[0701]

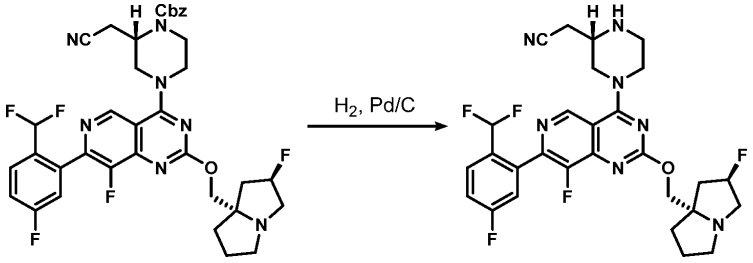
[0702] *중간체 34*

[0703] *2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0704] 

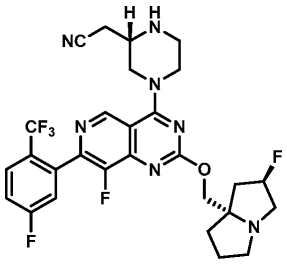
[0705] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0706] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.067 mmol), (2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)보론산(25 mg, 0.13 mmol 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](2.4 mg, 3 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.7 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 100 μL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(45 mg, 0.064 mmol, 95% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{35}F_5N_7O_3$에 대한 계산치 708.3; 실측치 708.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 5H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.95 (t, *J*=55.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 5.21 - 5.19 (m, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.31 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.71 (td, *J*=11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.12 (m, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.28 - 2.07 (m, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 3H).

[0707] 

[0708] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

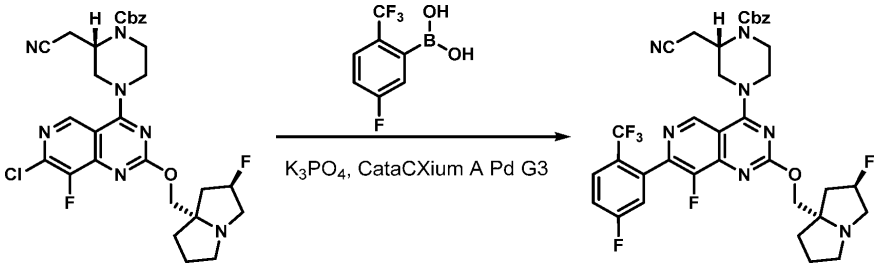
[0709] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.057 mmol)를 MeOH(1.1 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 12 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}F_5N_7O$에 대한 계산치 574.2; 실측치 574.3.



[0710]

[0711] *중간체 35*

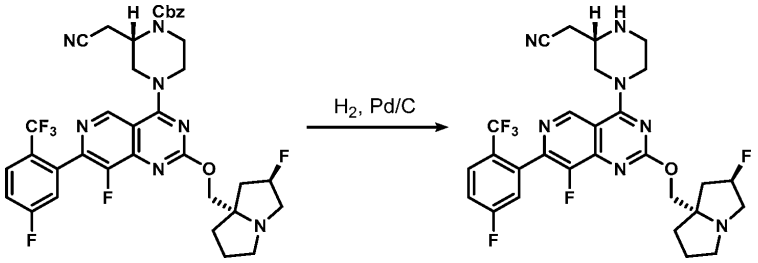
[0712] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0713]

[0714] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트)의 제조*

[0715] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.067 mmol), (5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(27.8 mg, 0.134 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](2.4 mg, 3 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.7 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 100 μL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(45 mg, 0.062 mmol, 93% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{34}F_6N_7O_3$에 대한 계산치 726.3; 실측치 726.6; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.30 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.72 (br dd, *J*=16.7, 5.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 3H).

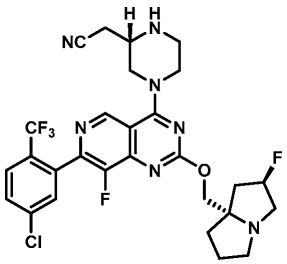


[0716]

[0717] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0718] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테

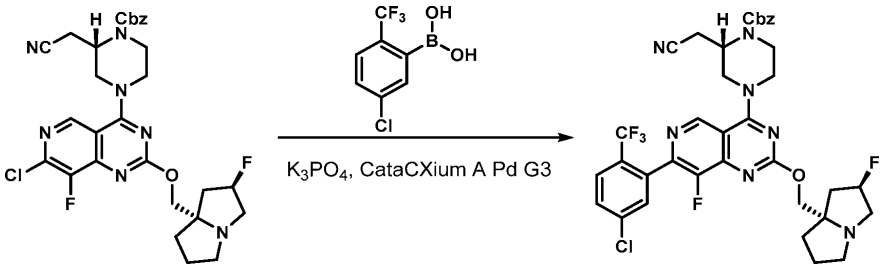
트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.055 mmol)를 MeOH(1.1 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 12 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{28}F_6N_7O$에 대한 계산치 592.2; 실측치 592.3.



[0719]

[0720] *중간체 36*

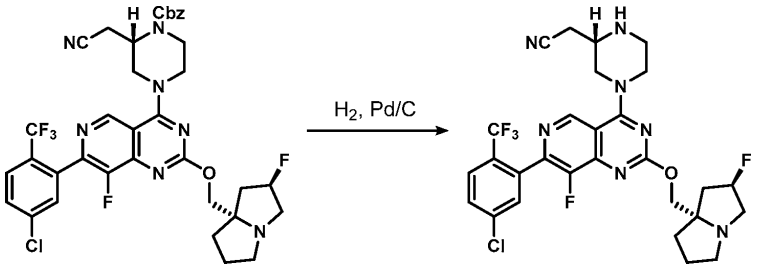
[0721] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0722]

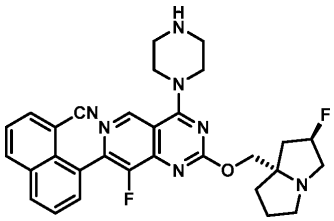
[0723] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트)의 제조*

[0724] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 0.067 mmol), (5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(30 mg, 0.134 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](2.4 mg, 3 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.7 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 100 μL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(24 mg, 0.03 mmol, 48% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{34}ClF_5N_7O_3$에 대한 계산치 742.2; 실측치 742.1; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 5H), 5.27 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 3H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.14 (m, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 3H), 1.99 - 1.77 (m, 3H).

[0725] 

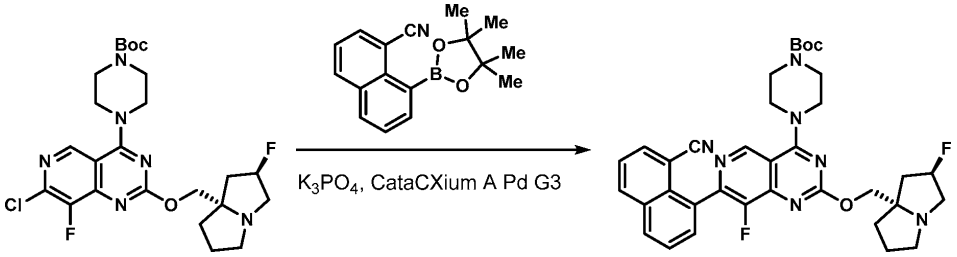
[0726] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0727] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(20 mg, 0.027 mmol)를 MeOH(0.55 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 6 mg, 0.027 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{28}ClF_5N_7O$에 대한 계산치 608.2; 실측치 608.1.

[0728] 

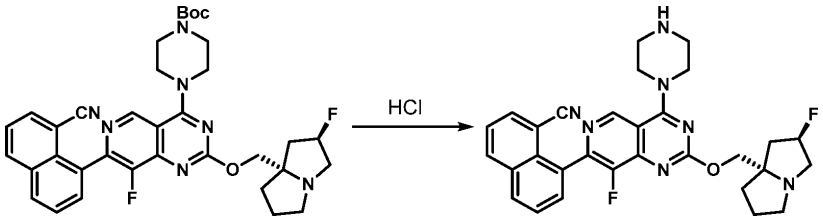
[0729] *중간체 37*

[0730] *8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴*

[0731] 

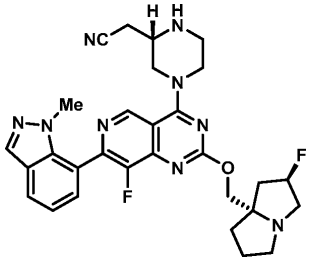
[0732] *단계 1: 3차-부틸 4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0733] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 0.095 mmol), 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(35 mg, 0.125 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](6.9 mg, 9.5 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 THF(0.95 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 190 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(14 mg, 0.022 mmol, 23% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{38}F_2N_7O_3$에 대한 계산치 642.3; 실측치 642.2.

[0734] 

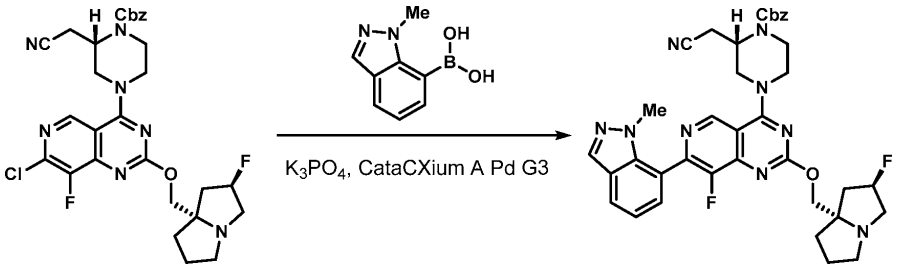
[0735] *단계 2: 8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴의 제조*

[0736] 3차-부틸 4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(14.1 mg, 0.022 mmol)를 MeCN(1.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 55 μl, 0.22 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{30}H_{30}F_2N_7O$에 대한 계산치 542.2; 실측치 542.5.

[0737] 

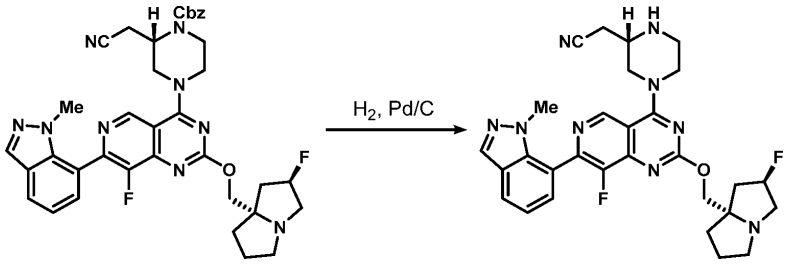
[0738] *중간체 38*

[0739] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0740] 

[0741] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

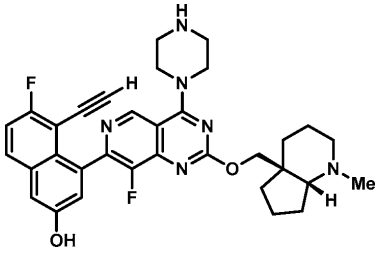
[0742] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(75 mg, 0.125 mmol), (1-메틸-1H-인다졸-7-일)보론산(33 mg, 0.19 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium® A Palladacycle Gen. 3](9.1 mg, 13 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(1.3 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 250 μL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(59 mg, 0.085 mmol, 68% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{38}F_2N_9O_3$에 대한 계산치 694.3; 실측치 649.6.



[0743]

[0744] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

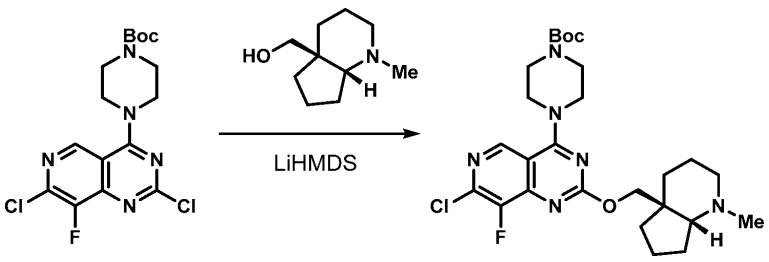
[0745] 벤질
(S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(59 mg, 0.085 mmol)를 MeOH(3.0 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 9 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{32}F_2N_9O$에 대한 계산치 560.3; 실측치 560.6.



[0746]

[0747] *중간체 39*

[0748] *5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올*

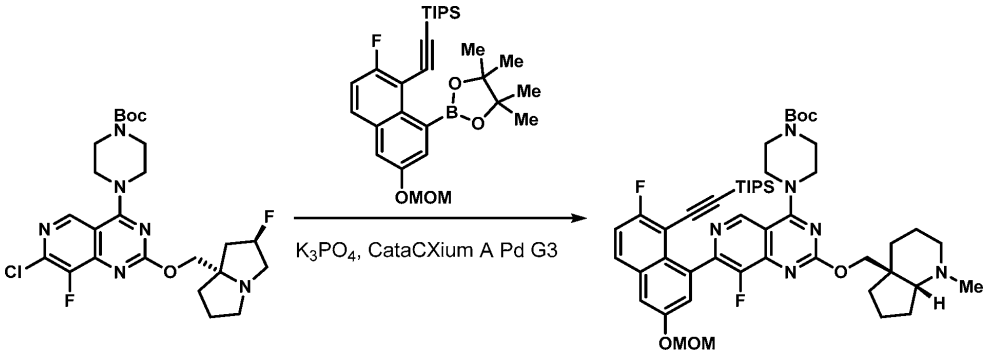


[0749]

[0750] *단계 1: 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0751] ((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올(WO2022/192794에 기재된 절차에 따라 제조됨, 126 mg, 0.75 mmol)을 THF(2.5 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 720 μL, 0.721 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 0.5 mmol)를 고형물로서 첨가하였다. 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(240 mg, 0.45 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{26}H_{37}ClFN_6O_3$에 대한 계산치 535.3; 실측치 535.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.28 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 2.71 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J*=11.2, 7.2, 4.2

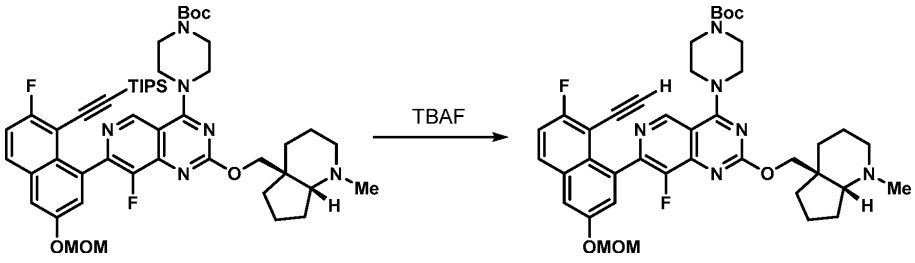
Hz, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 10H), 1.50 (s, 9H).



[0752]

[0753] *단계 2: 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0754] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(240 mg, 0.449 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(440 mg, 0.86 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물[cataCXium® A Pd G3](16 mg, 0.022 mmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하고; 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(2.2 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 670 μL, 1.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1.5 h 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{49}H_{67}F_2N_6O_5Si$에 대한 계산치 885.5; 실측치 885.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=9.1, 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.66 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 4H), 1.91 - 1.60 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 0.89 - 0.85 (m, 18H), 0.60 - 0.51 (m, 3H).

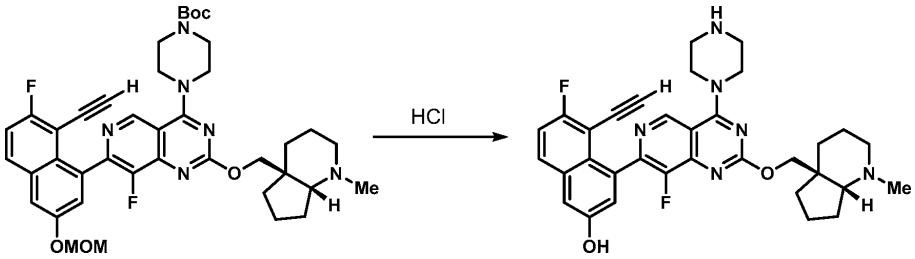


[0755]

[0756] *단계 3: 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

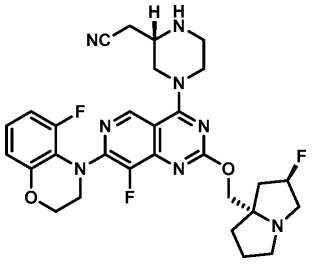
[0757] 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(360 mg, 0.407 mmol)를 THF(4.1 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 0.6 mL, 0.6 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(250 mg, 0.34 mmol, 2 단계에 걸쳐 84% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}F_2N_6O_5$에 대한 계산치 729.4; 실측치 729.7; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 7.83 (dd, *J*=9.1, 5.6 Hz,

1H), 7.54 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J*=10.7, 6.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J*=10.7, 2.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 3.70 (br d, *J*=4.5 Hz, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.81 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.70 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 11H), 1.51 (s, 9H).

[0758] 

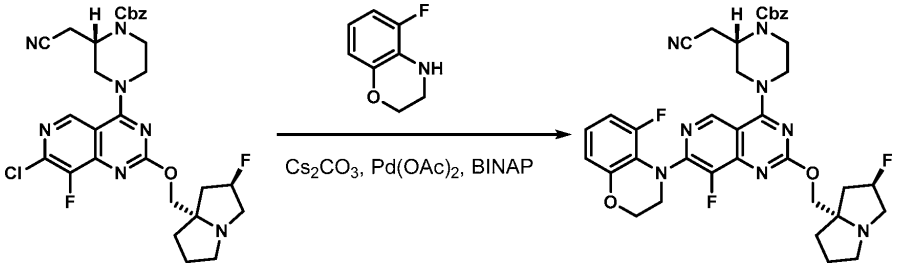
[0759] *단계 4: 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올의 제조*

[0760] 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(100 mg, 0.137 mmol)를 MeCN(1.4 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 0.34 mL, 1.37 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하였다. 2 h 후, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 1.37 mL, 1.37 mmol)을 첨가하고, 용액을 농축시켜 휘발성 유기물을 제거하였다. 생성된 수용액을 냉동시키고 바로 동결건조시켜 염화나트륨과 함께 원하는 생성물을 제공하였다. 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하기에 충분한 순도를 가졌다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{35}F_2N_6O_2$에 대한 계산치 585.3; 실측치 585.5.

[0761] 

[0762] *중간체 40*

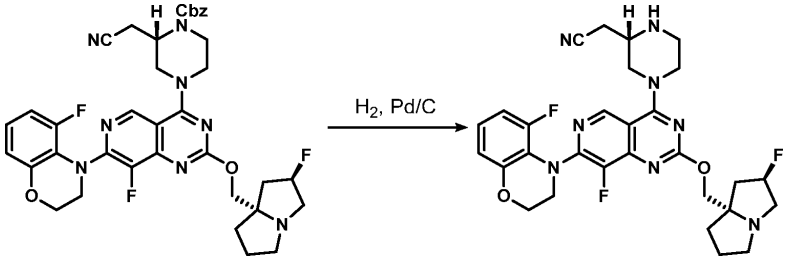
[0763] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0764] 

[0765] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0766] 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 0.084 mmol), 5-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (26 mg, 0.17 mmol), 세슘 카르보네이트(82 mg, 0.25 mmol), BINAP(10.4 mg, 0.017 mmol), 및 팔라듐(II) 아세테이트(1.9 mg, 8 μmol)를 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산

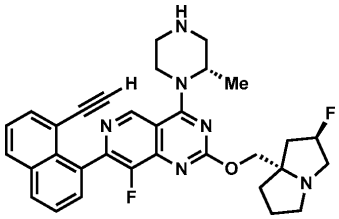
(2.0 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(15.8 mg, 0.022 mmol, 26% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{38}F_3N_8O_4$에 대한 계산치 715.3; 실측치 715.2.



[0767]

[0768] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

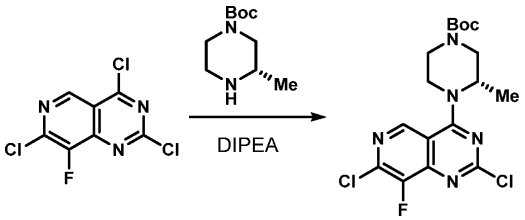
[0769] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(16 mg, 0.022 mmol)를 MeOH(2.0 mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.%, 2 mg, 0.002 mmol)을 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 수소 기체를 버블링한 후, 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬) 하에 1.5 h 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 플러그(셀라이트®)를 통해 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{32}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 581.3; 실측치 581.5.



[0770]

[0771] *중간체 41*

[0772] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

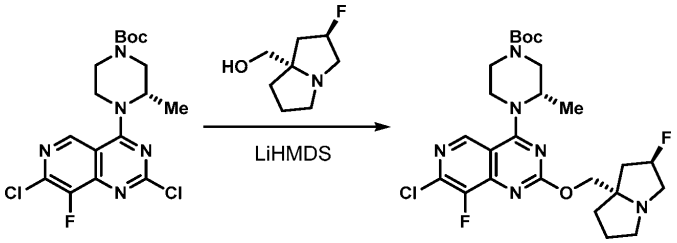


[0773]

[0774] *단계 1: 3차-부틸 (S)-4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0775] 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(2.5 g, 9.9 mmol)을 DCM(100 mL)에 용해시키고, 용액을 -40℃까지 냉각시켰다. DIPEA(2.6 mL, 15 mmol)를 적가하고, 이어서 3차-부틸 (S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 9.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 1 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(3.7 g, 8.8 mmol, 89% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{21}Cl_2FN_5O_2$에 대한 계산치 416.1; 실측치

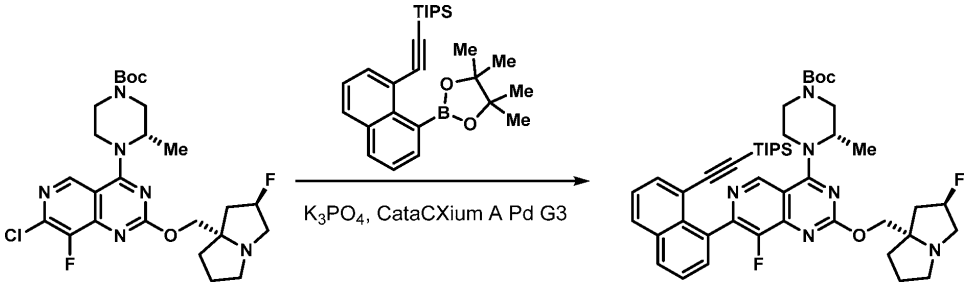
416.0; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.31 - 3.07 (m, 2H), 1.54 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H).



[0776]

[0777] *단계 2: 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0778] ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(1.61 g, 10.1 mmol)을 THF(45 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 10.6 mL, 10.6 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. THF(50 mL) 중의 용액으로서 3차-부틸 (S)-4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(3.7 g, 8.8 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 16 h 동안 교반하였다. 용액을 부분적으로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(4.55 g, 8.4 mmol, 96% 수율)을 황색 포움으로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{25}H_{34}ClF_2N_6O_3$에 대한 계산치 539.2; 실측치 539.5; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 0.00 (d, *J*=52.7 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.33 (br d, *J*=13.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.26 - 3.82 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.28 - 2.94 (m, 6H), 2.29 - 2.09 (m, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).

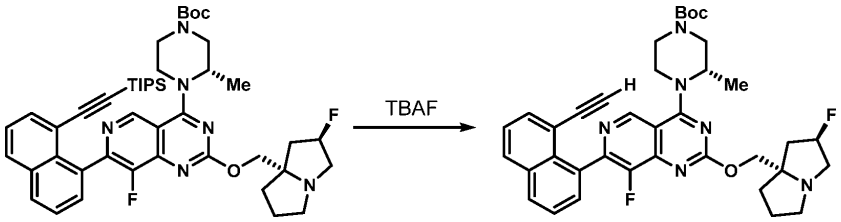


[0779]

[0780] *단계 3: 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

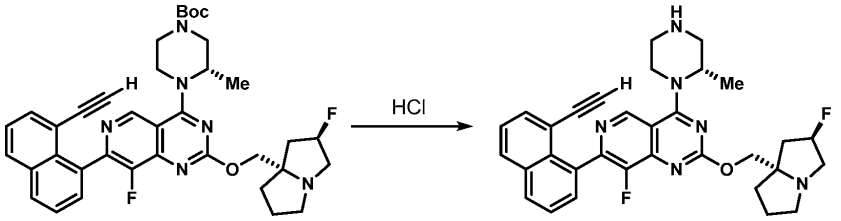
[0781] 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(45 mg, 0.083 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(54 mg, 0.13 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3](3.0 mg, 4.2 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(400 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 125 μL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(66 mg, 0.081 mmol, 97% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{61}F_2N_6O_3Si$에 대한 계산치 811.4; 실측치 811.4; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 - 8.96 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.35 - 5.20 (m, 1H), 5.05 - 4.67 (m, 1H), 4.55 - 3.70 (m, 6H), 3.58 - 2.95 (m, 6H), 2.34 - 2.09 (m, 3H), 1.97

- 1.84 (m, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 12H), 0.91 - 0.83 (m, 18H), 0.60 - 0.48 (m, 3H).

[0782] 

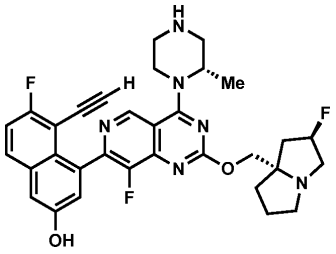
[0783] *단계 4: 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0784] 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(66 mg, 0.081 mmol)를 THF(800 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 120 μL, 0.12 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(53 mg, 0.08 mmol, 99% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{41}F_2N_6O_3$에 대한 계산치 655.3; 실측치 655.4; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.30 - 3.87 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.35 - 2.94 (m, 6H), 2.30 - 2.13 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.51 - 1.46 (m, 12H).

[0785] 

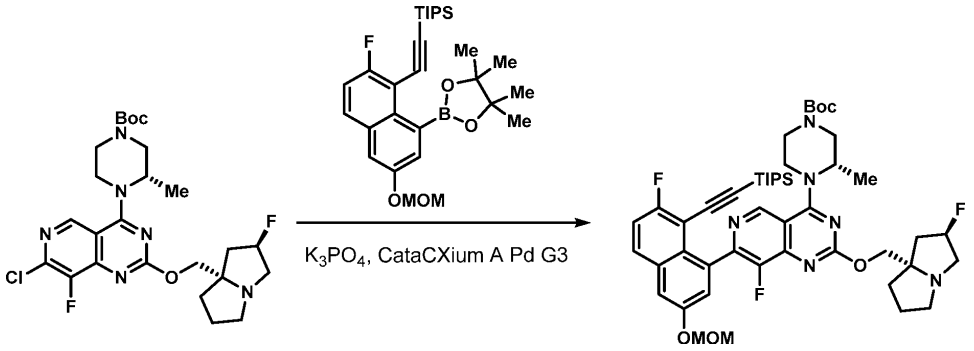
[0786] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0787] 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(59 mg, 0.090 mmol)를 MeCN(900 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 230 μL, 0.90 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 1-메틸이미다졸(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 555.3; 실측치 555.2.

[0788] 

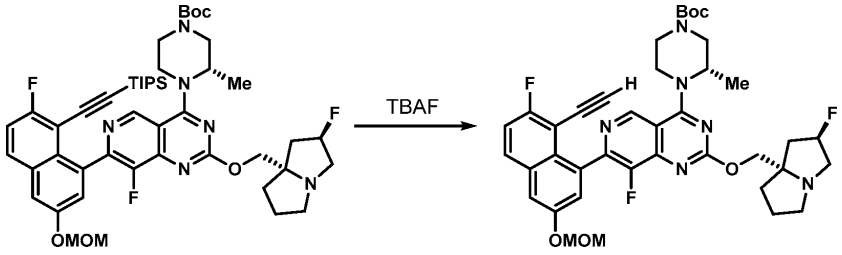
[0789] *중간체 42*

[0790] *5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올*

[0791] 

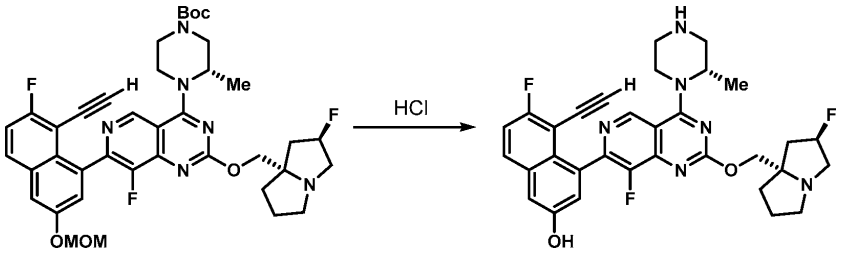
[0792] *단계 1: 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0793] 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(100 mg, 0.19 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(140 mg, 0.28 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3](6.8 mg, 9.3 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(900 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 270 μL, 0.54 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(160 mg, 0.18 mmol, 97% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{64}F_3N_6O_5Si$에 대한 계산치 889.5; 실측치 889.5.

[0794] 

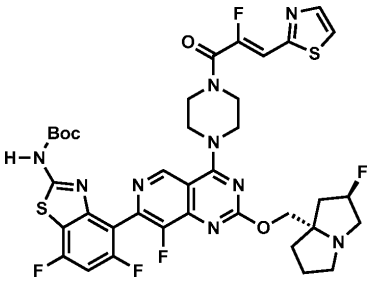
[0795] *단계 2: 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0796] 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(160 mg, 0.180 mmol)를 THF(1.8 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 180 μL, 0.18 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(128 mg, 0.175 mmol, 97% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{44}F_3N_6O_5$에 대한 계산치 733.3; 실측치 733.3; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 - 8.91 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.32 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34 - 3.04 (m, 5H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 5H), 1.52 - 1.45 (m, 12H).

[0797] 

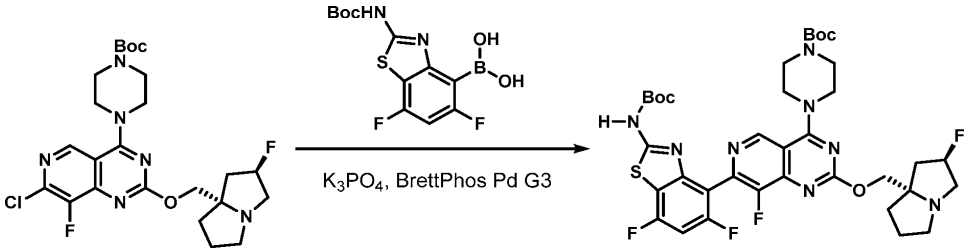
[0798] *단계 3: 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올의 제조*

[0799] 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(120 mg, 0.164 mmol)를 MeCN(1.6 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 410 μL, 1.6 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 1-메틸이미다졸(200 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{32}F_3N_6O_2$에 대한 계산치 589.2; 실측치 589.2.

[0800] 

[0801] *중간체 43*

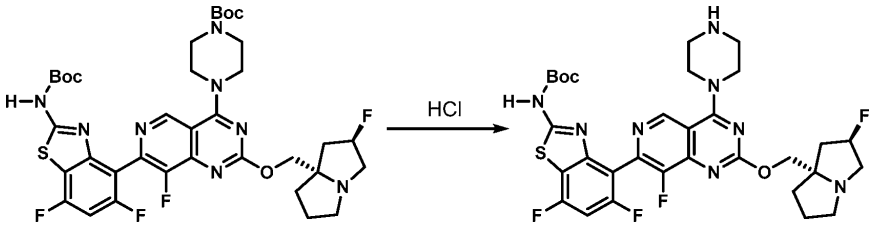
[0802] *3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트*

[0803] 

[0804] *단계 1: 3차-부틸 4-(7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

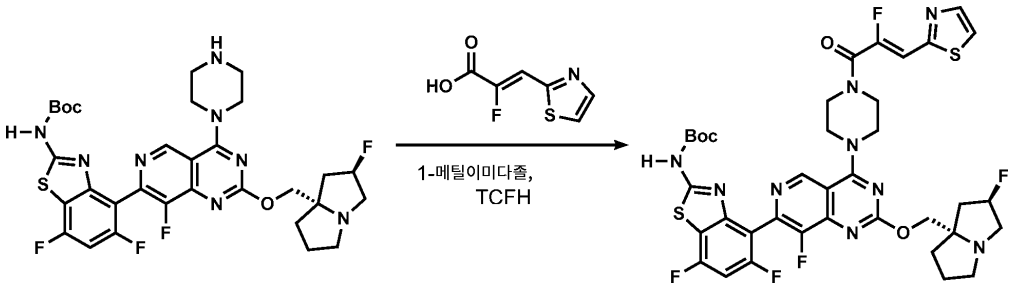
[0805] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(20 mg, 0.038 mmol), (2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(19 mg, 0.057 mmol)[상업용], 및 [(2-디-사이클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'- 트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트 메탄설포네이트[BrettPhos Pd G3](3.5 mg, 0.0038 mmol)를 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(400 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 60 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(16 mg, 0.020 mmol, 54% 수율)을 제공하였다.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}F_4N_8O_5S$에 대한 계산치 775.3; 실측치 775.3; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 6.95 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.29 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

[0806] 

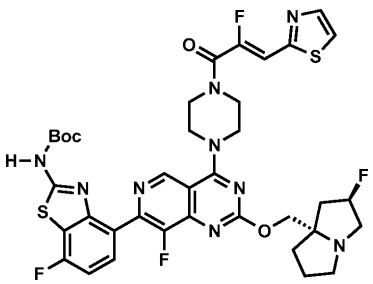
[0807] *단계 2: 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트의 제조*

[0808] 3차-부틸 4-(7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(16 mg, 0.021 mmol)를 MeCN(1.0 mL)에 용해시키고, HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 50 μL, 0.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 1-메틸이미다졸(50 μL)을 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{35}F_4N_8O_3S$에 대한 계산치 675.2; 실측치 675.2.

[0809] 

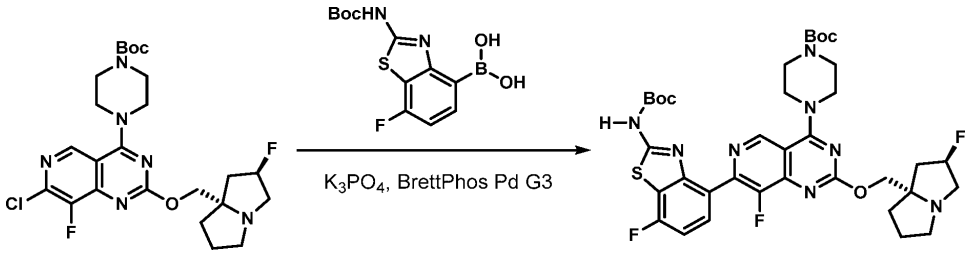
[0810] *단계 3: 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트의 제조*

[0811] 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(13 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(10 mg, 0.06 mmol)을 고형물로서 합하고, MeCN(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(9 μL, 0.19 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(36 mg, 0.127 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{37}F_5N_9O_4S_2$에 대한 계산치 830.2; 실측치 830.3.

[0812] 

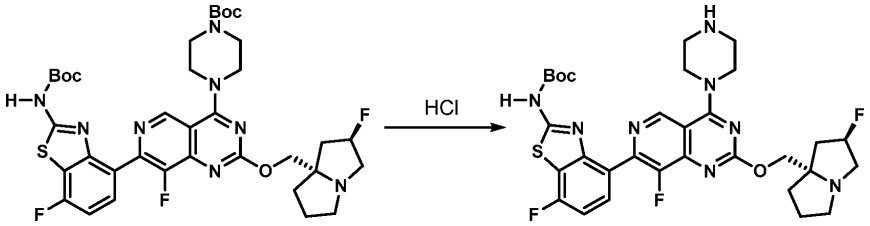
[0813] *중간체 44*

[0814] *3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트*

[0815] 

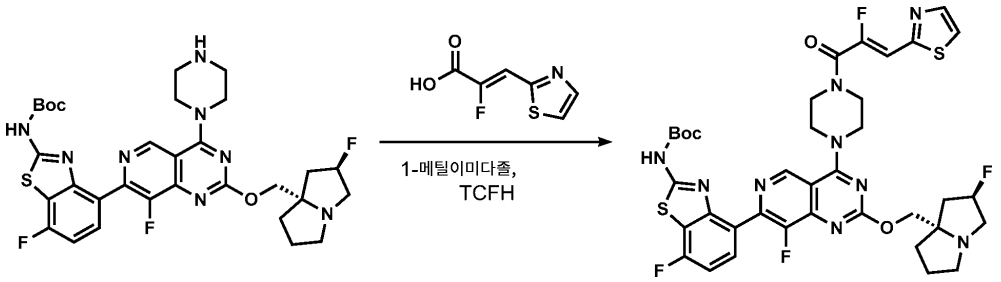
[0816] *단계 1: 3차-부틸 4-(7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0817] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(30 mg, 0.057 mmol), (2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(27 mg, 0.086 mmol)[상업용], 및 [(2-디사이클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'- 트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트 메탄설포네이트[BrettPhos Pd G3](5.2 mg, 0.0057 mmol)를 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(600 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 86 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(25 mg, 0.033 mmol, 58% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{44}F_3N_8O_5S$에 대한 계산치 757.3; 실측치 757.6; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 6.95 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.29 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

[0818] 

[0819] *단계 2: 3차-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트의 제조*

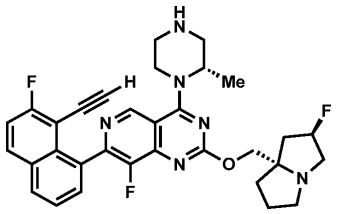
[0820] 3차-부틸 4-(7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(25 mg, 0.033 mmol)를 MeCN(1.6 mL)에 용해시키고, HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 83 μL, 0.33 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 1-메틸이미다졸(50 μL)을 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{36}F_3N_8O_3S$에 대한 계산치 657.3; 실측치 657.2.



[0821]

[0822] *단계 3: 3차-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트의 제조*

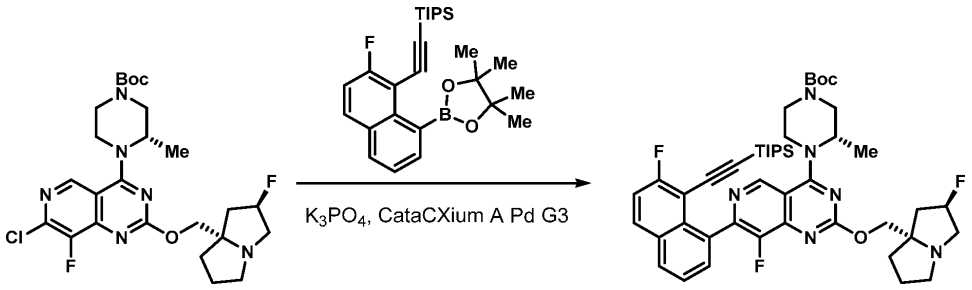
[0823] 3차-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(21 mg, 0.032 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(17 mg, 0.096 mmol)을 고형물로서 합하고, MeCN(650 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(15 μL, 0.32 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(27 mg, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{38}F_4N_9O_4S_2$에 대한 계산치 812.2; 실측치 812.2.



[0824]

[0825] *중간체 45*

[0826] *7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

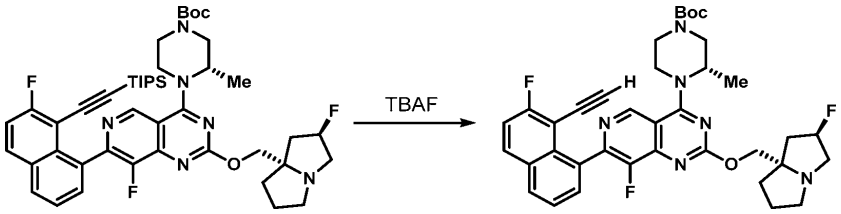


[0827]

[0828] *단계 1: 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

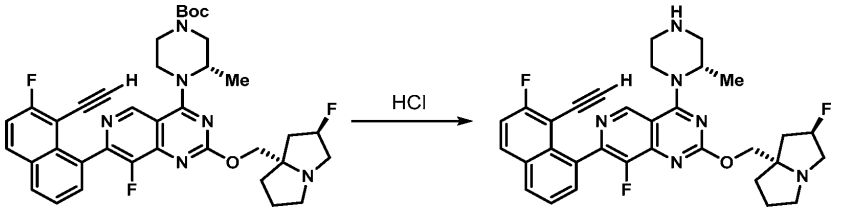
[0829] 3차-부틸 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(25 mg, 0.046 mmol), ((2-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(31.5 mg, 0.070 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3](1.7 mg, 2.1 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(400 μL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 70 μL, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(30 mg, 0.036 mmol, 78% 수율)을 제

공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{60}F_3N_6O_3Si$에 대한 계산치 829.4; 실측치 829.5; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 - 8.97 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 5.06 - 4.65 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.32 - 3.69 (m, 4H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 2.91 (m, 6H), 2.34 - 2.10 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 12H), 0.89 - 0.85 (m, 18H), 0.61 - 0.50 (m, 3H).

[0830] 

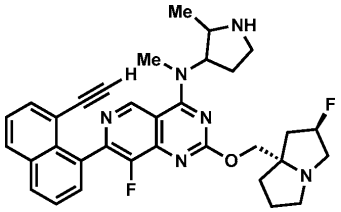
[0831] *단계 2: 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0832] 3차-부틸 (S)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(30 mg, 0.036 mmol)를 THF(400 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 54 μL, 0.54 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (24 mg, 0.0 mmol, 99% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{40}F_3N_6O_3$에 대한 계산치 673.3; 실측치 673.6; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 - 8.94 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 3.86 (m, 5H), 3.73 - 3.55 (m, 1H), 3.34 - 2.83 (m, 7H), 2.35 - 2.10 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 12H).

[0833] 

[0834] *단계 3: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

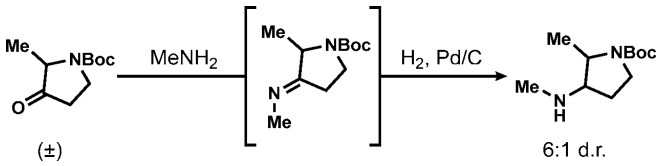
[0835] 3차-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(24 mg, 0.036 mmol)를 MeCN(350 μL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 89 μL, 0.36 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 1-메틸이미다졸(50 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{32}F_3N_6O$에 대한 계산치 573.3; 실측치 573.2.

[0836] 

[0837] *중간체 46*

[0838] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)*

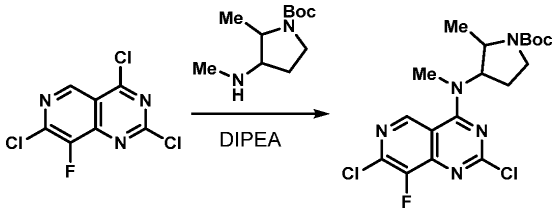
-N-메틸-N-(2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민



[0839] (±) 6:1 d.r.

[0840] *단계 1: 3차-부틸 2-메틸-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[0841] 3차-부틸 2-메틸-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(1 g, 5.02 mmol)를 메틸아민 용액(EtOH 중 33 wt%, 19 ml, 151 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 MeOH(50 mL)에 재현탁하였다. 탄소 상 팔라듐(10 wt. %, 0.5 g, 0.47 mmol)을 첨가하고, 수소 기체(1 atm, 벌룬)를 용액을 통해 5 min 동안 살포하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 20 h 동안 교반하였다. 검은색 현탁액을 추가 MeOH로 용리하는 규조토 패드(셀라이트®)를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨).

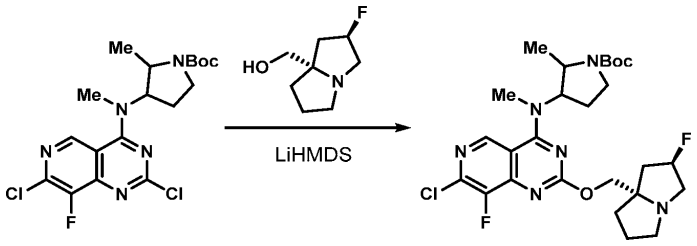


[0842]

[0843] *단계 2: 2,7-디클로로-8-플루오로-N-메틸-N-(2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

[0844] 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(1.2 g, 4.75 mmol)을 DCM(24 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 -5℃(습식 얼음/아세톤)까지 냉각시켰다. DIPEA(0.83 mL, 4.75 mmol)를 첨가하고, 이어서 3차-부틸 2-메틸-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 4.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨).

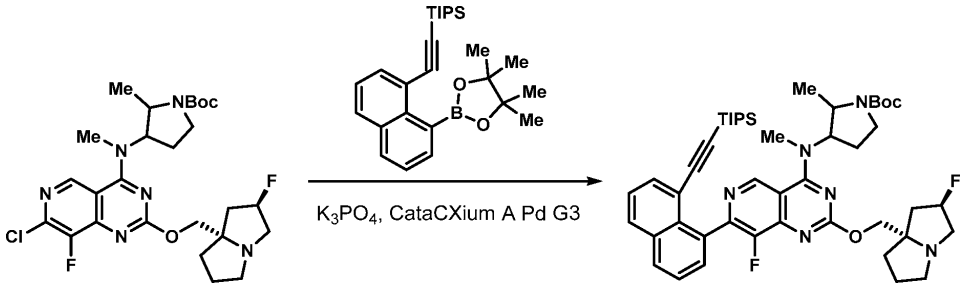
[0845] LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}Cl_2FN_5O_2$에 대한 계산치 430.1; 실측치 430.1.



[0846]

[0847] *단계 3: 3차-부틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

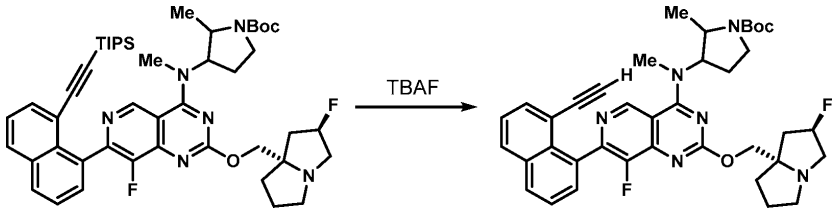
[0848] 3차-부틸 3-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트(2 g, 4.65 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (0.96 g, 6.04 mmol)을 합하고, THF(23 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 11.6 mL, 11.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 24 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 바로 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.1 g, 2.0 mmol, 43%의 수율)을 부분입체 이성질체의 6:6:1:1 시스:시스:트랜스:트랜스 혼합물로서 제공하였다. (시스 부분입체이성질체가 보고됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{26}H_{36}ClF_2N_6O_3$에 대한 계산치 553.2; 실측치 553.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 5.26 (d, *J*=55.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.51 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.49 - 1.47 (m, 9H), 1.03 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H).



[0849]

[0850] *단계 4: 3차-부틸 3-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

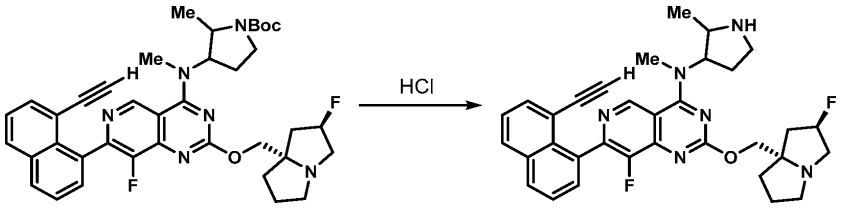
[0851] 3차-부틸 3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 0.45 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(295 mg, 0.45 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3](3.3 mg, 4.5 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(2.2 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 680 μL, 1.36 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{47}H_{63}F_2N_6O_3Si$에 대한 계산치 825.5; 실측치 825.4.



[0852]

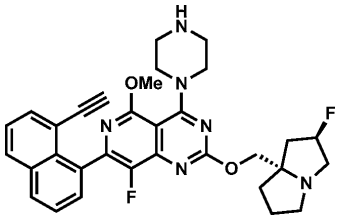
[0853] *단계 5: 3차-부틸 3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[0854] 3차-부틸 3-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트(370 mg, 0.448 mmol)를 THF(4.5 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 540 μL, 0.540 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(270 mg, 0.404 mmol, 2 단계에 걸쳐 90%의 수율)을 부분입체 이성질체의 6:6:1:1 시스:시스:트랜스:트랜스 혼합물(시스 부분입체 이성질체가 보고됨)로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}F_2N_6O_3$에 대한 계산치 669.3; 실측치 669.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 - 9.15 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.75 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 0.00 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 5.10 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.38 - 4.15 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 4H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 9H), 1.10 - 1.05 (m, 3H).

[0855] 

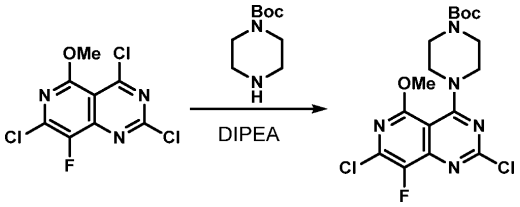
[0856] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

[0857] 3차-부틸 3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트(270 mg, 0.404 mmol)를 MeCN(4.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 1.0 mL, 4.0 mmol)을 적가하였다. 2 h 후, 1-메틸이미다졸(500 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{35}F_2N_6O$에 대한 계산치 569.3; 실측치 569.3.

[0858] 

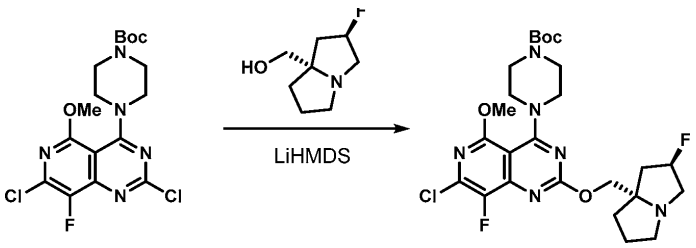
[0859] *중간체 47*

[0860] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0861] 

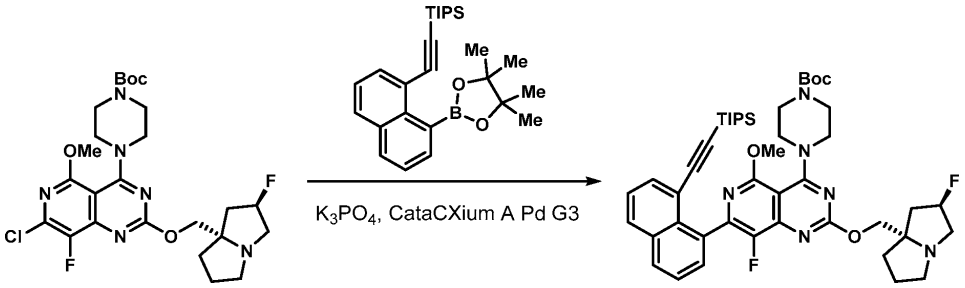
[0862] *단계 1: 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0863] 2,4,7-트리클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.770 mmol)[CN115304623 참조]을 DCM(9.0 mL)에 용해시키고, 용액을 -10℃까지 냉각시켰다(웨트 아이스/아세톤). DIPEA(0.46 mL, 2.7 mmol)를 적가하고, 이어서 3차-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(330 mg, 1.77 mmol)를 고형물로서 적가하였다. 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 추가 정제 없이(정량적 수율이 추정됨) 다음 단계에 바로 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{21}Cl_2FN_5O_3$에 대한 계산치 432.1; 실측치 432.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0864] 

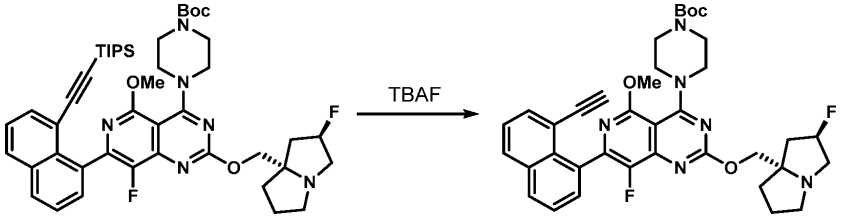
[0865] *단계 2: 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0866] 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(735 mg, 1.70 mmol)를 THF(8.5 mL)에 현탁시키고, ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올(406 mg, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 3.7 mL, 3.7 mmol)을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 24 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(850 mg, 1.53 mmol, 90% 수율)을 담황색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{25}H_{34}ClF_2N_6O_3$에 대한 계산치 555.2; 실측치 555.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (d, *J*=53.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.52 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0867] 

[0868] *단계 3: 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

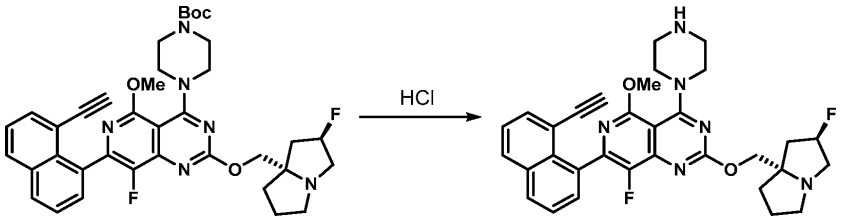
[0869] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(50 mg, 0.090 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(39 mg, 0.09 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3](3.3 mg, 4.5 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(0.45 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 130 μL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(74 mg, 0.089 mmol, 99% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{61}F_2N_6O_4Si$에 대한 계산치 827.4; 실측치 827.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 5.24 (d, J=54.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=10.5, 0.8 Hz, 1H), 4.10 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.88 - 0.85 (m, 18H), 0.58 (spt, J=7.4 Hz, 3H).

[0870] 

[0871] *단계 4: 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

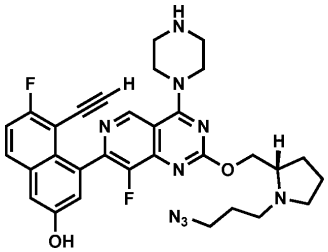
[0872] 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시-7-

(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(74 mg, 0.089 mmol)를 THF(0.9 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 89 μL, 0.089 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(54 mg, 0.081 mmol, 90% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{41}F_2N_6O_4$에 대한 계산치 671.3; 실측치 671.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, *J*=7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.45 (dd, *J*=8.1, 7.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

[0873] 

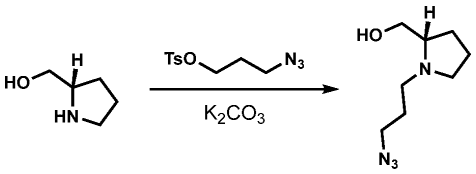
[0874] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0875] 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(54 mg, 0.081 mmol)를 MeCN(0.8 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 200 μL, 0.8 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하였다. 1.5 h 후, 1-메틸이미다졸(100 μL)을 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{33}F_2N_6O_2$에 대한 계산치 571.3; 실측치 571.4.

[0876] 

[0877] *중간체 48*

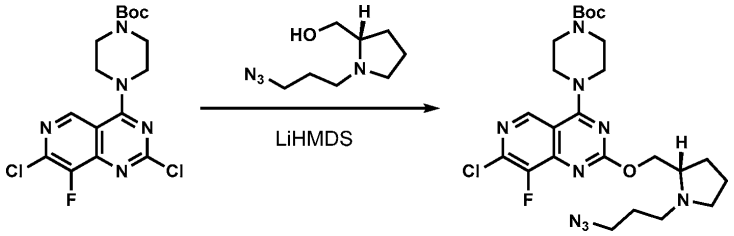
[0878] *(S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

[0879] 

[0880] *단계 1: (S)-(1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메탄올의 제조*

[0881] (S)-피롤리딘-2-일메탄올(350 mg, 3.46 mmol)을 MeCN(3.5 mkL)에 용해시키고, 탄산칼륨(1.4 g, 10.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-아지도프로필 4-메틸벤젠설포네이트(972 mg, 3.81 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토 패드(Celite®)를 통해 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 EtOAc(100 mL)에서 진탕시키고, HCl(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 수성 층을 NaOH 용액(3 M, 50 mL)으로 중화시키고, 용액을 동결건조시켰다. EtOAc(50 mL)를 미정제 잔류물에 첨가하고, 용액을 여과하고 농축시켜 원하

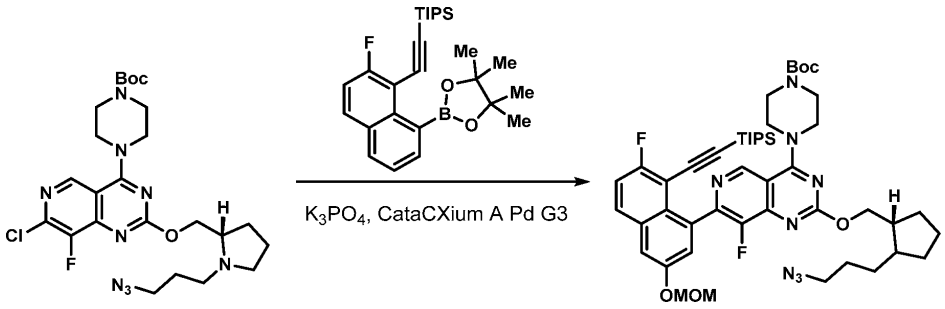
는 생성물(450 mg, 2.4 mmol, 71% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 5H).



[0882]

[0883] *단계 2: 3차-부틸 (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

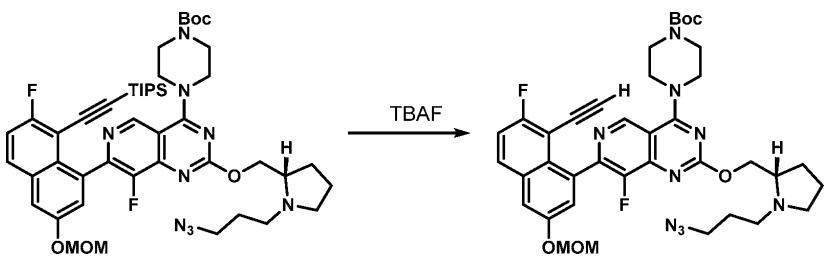
[0884] 3차-부틸 4-(2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 0.994 mmol)를 THF(5.0 mL)에 현탁시키고, (S)-(1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메탄올(183 mg, 0.994 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 2.2 mL, 2.2 mmol)을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고 24 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(340 mg, 0.62 mmol, 62% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{24}H_{34}ClFN_9O_3$에 대한 계산치 550.2; 실측치 550.3.



[0885]

[0886] *단계 3: 3차-부틸 (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

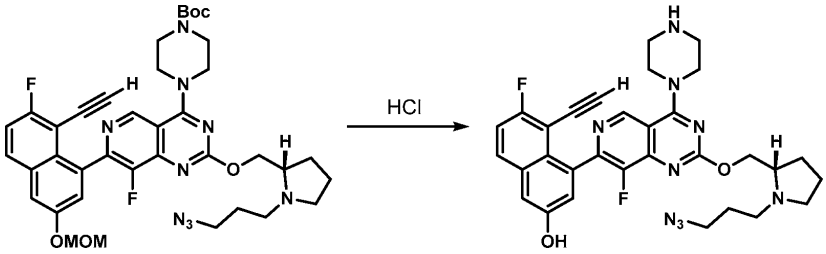
[0887] 3차-부틸 (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(340 mg, 0.618 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(475 mg, 0.927 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3](4.5 mg, 6.2 μmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 프로세스를 3 회 수행하였다. 탈기된 디옥산(3.1 mL) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 930 μL, 1.85 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브에서 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 바로 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{47}H_{64}F_2N_9O_5Si$에 대한 계산치 900.5; 실측치 900.5.



[0888]

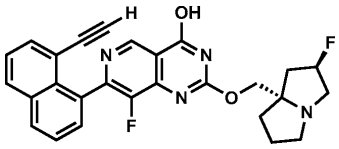
[0889] *단계 4: 3차-부틸 (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0890] 3차-부틸 (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(550 mg, 0.61 mmol)를 THF(6.1 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 610 μL, 0.61 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(400 mg, 0.54 mmol, 88% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{44}F_2N_9O_5$에 대한 계산치 744.3; 실측치 744.3.

[0891] 

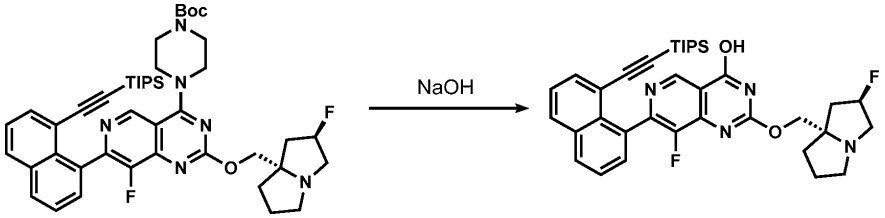
[0892] *단계 5: (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올의 제조*

[0893] 3차-부틸 (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 0.538 mmol)를 MecN(5.4 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 1.3 mL, 5.4 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하였다. 1 h 후, 1-메틸이미다졸(1 mL)을 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{32}F_2N_9O_2$에 대한 계산치 600.3; 실측치 600.2.

[0894] 

[0895] *중간체 49*

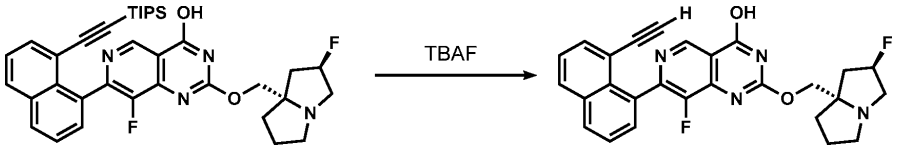
[0896] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올*

[0897] 

[0898] *단계 1: 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올의 제조*

[0899] 3차-부틸 4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-1)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.505 mmol)를 에탄올(10 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수산화나트륨 수용액(1.0 M, 4.5 mL, 4.5 mmol)을 첨가하고, 이어서 MeOH(1 방울, 약 20 μL)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 3 h 동안 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 차가운 얼음 물(20 mL)로 켄칭시키고 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물(900 mg)을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z:

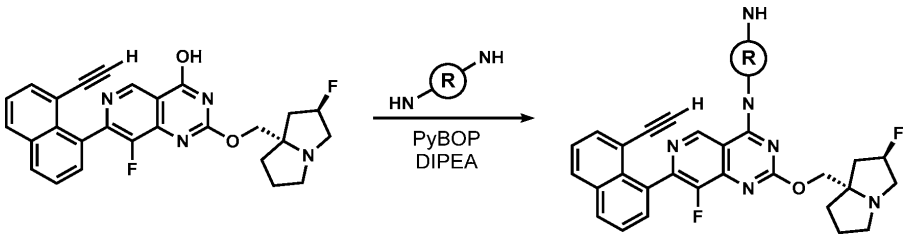
$[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}F_2N_4O_2Si$에 대한 계산치 629.3; 실측치 629.0.

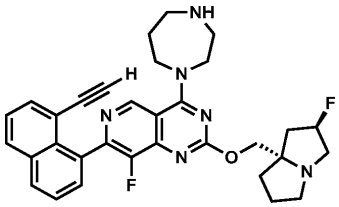
[0900] 

[0901] *단계 2: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올의 제조*

[0902] 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(900 mg, 1.43 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 2.9 mL, 2.9 mmol)을 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 물(50 mL) 분배하였다. 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물(400 mg, 0.84 mmol, 2 단계에 걸쳐 56% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{23}F_2N_4O_2$에 대한 계산치 473.2; 실측치 473.0.

[0903] 하기 두 중간체의 제조를 위한 일반 반응식:

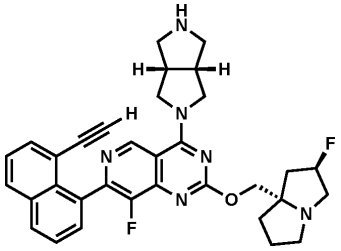
[0904] 

[0905] 

[0906] *중간체 50*

[0907] *4-(1,4-디아제판-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0908] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(100 mg, 0.212 mmol)을 MeCN(5 mL)에 용해시키고, 1,4-디아제판(21 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIPEA(0.11 mL, 0.64 mmol) 및 PyBOP(220 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 1 h 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 [Redisep 40gm C18, 20 마이크론 내지 40 마이크론, 희석제로서 THF:물:ACN(50:20:30) 및 용리액으로서 10 mM 암모늄 바이카르보네이트 중 72% 메탄올]에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(14 mg, 12% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 555.3; 실측치 555.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 5.28 (d, J = 53.60 Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 6H), 3.71 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 3.35-3.02 (m, 6H), 2.87-2.83 (m, 3H), 2.05-1.77 (m, 8H).

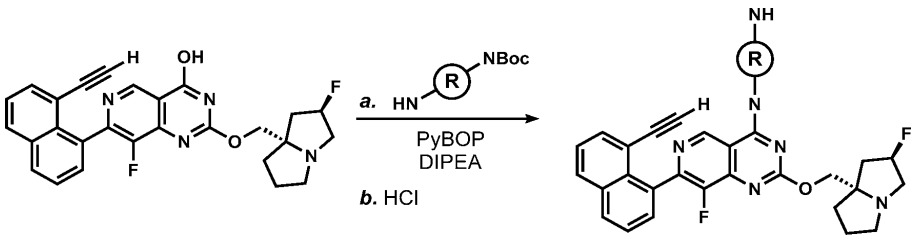
[0909] 

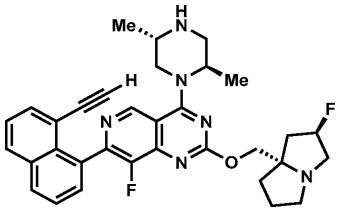
[0910] *중간체 51*

[0911] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0912] 이 중간체를 1,4-디아제판 대신 (3as,6as)-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 567.3; 실측치 567.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 5.29 (d, J = 53.60 Hz, 1H), 4.15-3.78 (m, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.11-3.02 (m, 5H), 2.71-2.70 (m, 3H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.35-1.31 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H).

[0913] 하기 중간체의 제조를 위한 일반 반응식:

[0914] 

[0915] 

[0916] *중간체 52*

[0917] *4-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

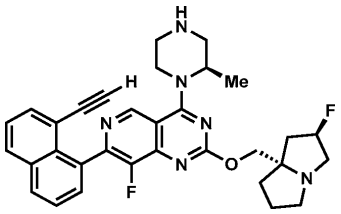
[0918] *단계 1: 3차-부틸 (2S,5R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0919] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올(160 mg, 0.34 mmol)을 MeCN(8 mL)에 용해시키고, DIPEA(0.18 mL, 1.02 mmol) 및 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(72 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고, 이어서 PyBOP(350 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1 h 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 n-펜탄(2 x 20 mL)으로 분쇄하고 건조시켜 원하는 생성물(200 mg)을 갈색 고형물로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}F_2N_6O_3$에 대한 계산치 669.3; 실측치 669.2.

[0920] *단계 2: 4-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0921] 3차-부틸 (2S,5R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 0.299

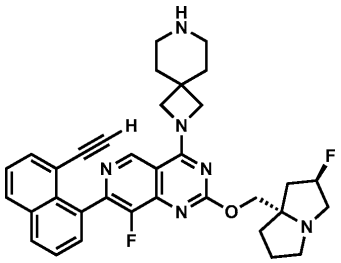
mmol)를 MeCN(4 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 0.75 mL, 3.0 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물이 실온까지 가온되도록 하였다. 2 h 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피[Redisep 50gm C18, 20 마이크론 내지 40 마이크론, 희석제로서 THF:물:ACN(50:20:30) 및 용리액으로서 5 mM 암모늄 포르메이트 중 20% ACN]에 의해 정제하여 원하는 생성물을 이의 포름산염으로서 제공하였다. 물질을 EtOAc(20 mL)와 $NaHCO_3$ 포화 수용액(10 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 원하는 생성물(18 mg, 0.032 mmol, 2 단계에 걸쳐 9% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{35}F_2N_6O$에 대한 계산치 569.3; 실측치 569.3; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04-8.98 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.28 (d, J = 56.00 Hz, 1H), 4.12-3.59 (m, 4H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.35-1.72 (m, 9H), 1.44-0.88 (m, 9H).

[0922] 

[0923] *중간체 53*

[0924] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

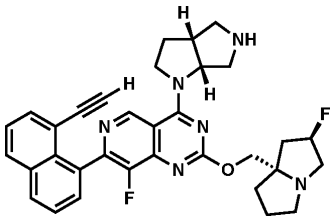
[0925] 이 중간체는 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 (R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 555.3; 실측치 555.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04-8.97 (m, 1H), 8.15 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 5.28 (d, J = 56.00 Hz, 1H), 4.11-3.87 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.31-3.00 (m, 7H), 2.99-2.84 (m, 2H), 2.13-1.77 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.96-0.92 (m, 6H).

[0926] 

[0927] *중간체 54*

[0928] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

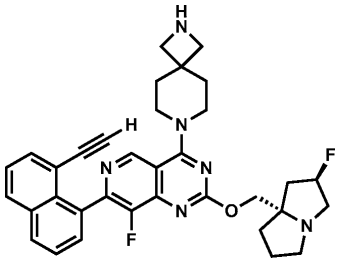
[0929] 이 중간체를 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{35}F_2N_6O$에 대한 계산치 581.3; 실측치 581.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 0.80, 11.07 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.60, Hz, 1H), 5.27 (d, J = 54.40 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11-3.98 (m, 5H), 3.71 (s, 1H), 3.31-3.01 (m, 3H), 2.83-2.82 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 5H), 2.12-2.11 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 10H).

[0930] 

[0931] *중간체 55*

[0932] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

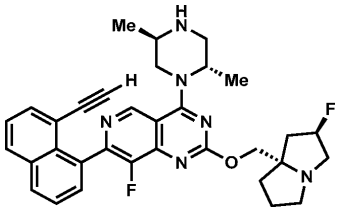
[0933] 이 중간체를 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카르복실레이트를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 567.3; 실측치 567.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21-9.18 (m, 1H), 8.15 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 5.28 (d, J = 56.00 Hz, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.13-2.83 (m, 8H), 2.07-1.78 (m, 8H), 1.35-1.24 (m, 2H).

[0934] 

[0935] *중간체 56*

[0936] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0937] 이 중간체를 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{35}F_2N_6O$에 대한 계산치 581.3; 실측치 581.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.28 (d, J = 56.00 Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 4H), 2.13-1.94 (m, 10H), 1.34-1.24 (m, 3H), 0.88-0.87 (m, 3H).

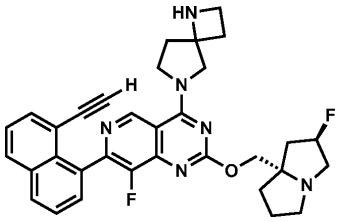
[0938] 

[0939] *중간체 57*

[0940] *4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0941] 이 중간체를 3차-부틸 (2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트를, 그리고 PyBOP 대신 BOP를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{35}F_2N_6O$에 대한 계산치 569.3; 실측치 569.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.08 (d, J = 21.20 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 5.30 (d, J = 52.00 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 3H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 3H), 2.52-3.05 (m, 5H), 1.80-

2.15 (m, 7H), 1.50 (dd, J = 6.80, 25.20 Hz, 3H), 1.26 (dd, J = 6.80, 25.60 Hz, 3H).

[0942] 

[0943] *중간체 58*

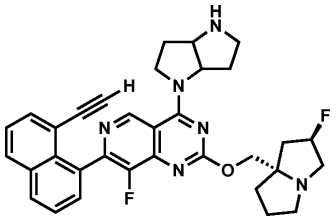
[0944] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0945] *이성질체 1 및 이성질체 2*

[0946] 이들 중간체를 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-카르복실레이트를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. 또한, 이들 단계에 의해 제공된 초기 물질을 분취용 SFC(컬럼: Chiralcel AD-H, 4.6 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 100 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 55% CO_2:45% 1:1 MeCN/MeOH(0.2% 암모니아 함유))에 의해 추가로 정제하였다.

[0947] 이성질체 1: LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 567.3; 실측치 567.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25-9.20 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 5.28 (d, J = 52.40 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.14-4.01 (m, 4H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 5H), 2.25-2.01 (m, 13H).

[0948] 이성질체 2: LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 567.3; 실측치 567.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25-9.20 (m, 1H), 8.14 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 5.28 (d, J = 53.60 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.13-4.01 (m, 4H), 3.81-3.64 (m, 1H), 3.11-2.80 (m, 5H), 2.05-1.77 (m, 13H).

[0949] 

[0950] *중간체 59*

[0951] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

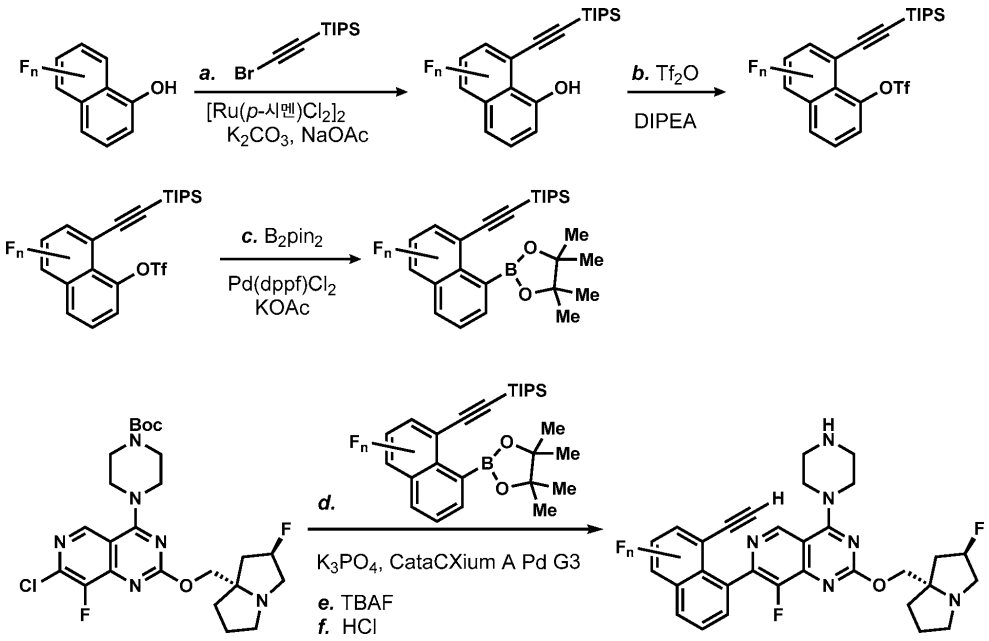
[0952] *이성질체 1 및 이성질체 2*

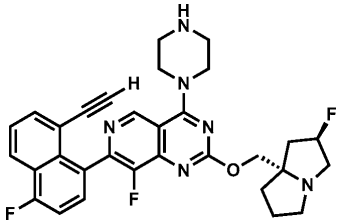
[0953] 이들 중간체를 3차-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 대신 3차-부틸 헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-카르복실레이트를 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. 추가적으로, 이들 단계에 의해 제공된 초기 물질을 분취용 SFC(컬럼: Chiralcel AD-H, 4.6 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 100 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 55% CO_2:45% 1:1 MeCN/MeOH(0.2% 암모니아 함유))에 의해 추가로 정제하여 2 개의 이성질체를 제공하였다:

[0954] 이성질체 1: LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 567.3; 실측치 567.0.

[0955] 이성질체 2: LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_2N_6O$에 대한 계산치 567.3; 실측치 567.2.

[0956] 하기 중간체의 제조를 위한 일반 반응식:

[0957] 

[0958] 

[0959] *중간체 60*

[0960] *7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0961] *단계 1: 4-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-올의 제조*

[0962] 4-플루오로나프탈렌-1-올(1 g, 6.17 mmol) 및 (브로모메틸)트리이소프로필실란(1.93 g, 7.40 mmol)을 DCE(15 mL)에 용해시켰다. 포타슘 카르보네이트(0.85 g, 6.17 mmol), 소듐 아세테이트(0.10 g, 1.23 mmol) 및 디클로로(p-시멘)루테늄(II) 이량체(0.94 g, 1.542 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 추가 DCM(2 x 50 mL)으로 용리하는 규조토 패드(셀라이트®)를 통해 여과하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(1.5 g, 4.38 mmol, 71% 수율)을 제공하였다.; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.03 (s, 1H), 7.96 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.20, 7.20 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.20, 8.40 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.40, 10.40 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 4.80, 8.40 Hz, 1H), 1.14 (s, 21H).

[0963] *단계 2: 4-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐) 나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조*

[0964] 4-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-올(500 mg, 1.460 mmol)을 DCM(10 mL)에 용해시키고, DIPEA(0.765 mL, 4.38 mmol)를 첨가하였다. 용액을 -40℃까지 냉각시키고, 트리플산 무수물(0.370 mL, 2.190 mmol)을 이 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물이 -20℃까지 가온되도록 하고, 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(20 mL)로 켄칭시키고, DCM(30 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성상을 DCM(2 x 30 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(500 mg, 1.01 mmol, 69% 수율)을 무색 겔로서 제공하였다.; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.22 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.20, 7.40 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.58 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 1.20-1.12 (m, 21H).

[0965] *단계 3: ((5-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실*

란의 제조

[0966] 4-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일 트리플루오로메탄설포네이트(500 mg, 1.054 mmol)를 디옥산(10 mL)에 용해시키고, B_2pin_2(400 mg, 1.56 mmol) 및 포타슘 아세테이트(310 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 용액을 통해 5 min 동안 질소를 살포하고, Pd(dppf)Cl_2(77 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 24 h 동안 가열하였다. 냉수(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(400 mg, 0.813 mmol, 77% 수율)을 제공하였다.

[0967] *단계 4: 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(4-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조:*

[0968] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(250 mg, 0.476 mmol) 및 ((5-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(539 mg, 0.714 mmol)을 합하고, 디옥산(5 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 수용액(2.0 M, 0.95 mL, 1.905 mmol)을 첨가하고, 용액을 통해 5 min 동안 질소를 살포하였다. CataCXium A Pd G3(35 mg, 0.048 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1 h 동안 가열하였다. 냉수(10 mL) 및 EtOAc(25 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 EtOAc(25 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물(400 mg, 0.314 mmol, 66% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{45}H_{58}F_3N_6O_3Si$에 대한 계산치 815.4; 실측치 815.2.

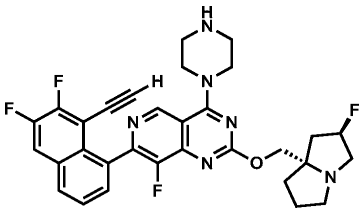
[0969] *단계 5: 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0970] 3차-부틸 4-(8-플루오로-7-(4-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(350 mg, 0.275 mmol)를 THF(10 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 0.28 mL, 0.28 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 냉수(20 mL) 및 EtOAc(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 중성 알루미나(35% EtOAc/헥산)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물(200 mg, 0.18 mmol, 66% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{38}F_3N_6O_3$에 대한 계산치 659.3; 실측치 659.2.

[0971] *단계 6: 7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘의 제조*

[0972] 3차-부틸 4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 0.304 mmol)를 MeCN(5 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 0.076 mL, 0.30 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 N HCl(0.076 mL, 0.304 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 2 h 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC[희석제 :THF:ACN:물(10:60:30); 컬럼: X-Select C18 (150 x19) mm, 5 마이크론; 온도 : 주위; 이동상 A: 5MM 암모늄 포르메이트; 이동상 B: 아세토니트릴; 유량:15 mL/min]에 의해 정제하여 원하는 생성물을 포름산 염으로서 제공하였다. 이 물질을 EtOAc(20 mL)와 $NaHCO_3$ 포화 수용액(10 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 원하는 생성물(30 mg, 0.054 mmol, 16% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}F_3N_6O$에 대한 계산치 559.2; 실측치 559.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.04 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.83

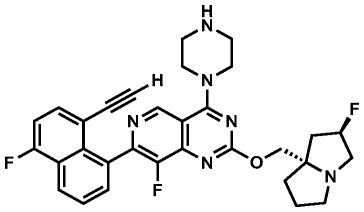
(s, 1H), 7.69 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.00 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 54.40 Hz, 1H), 4.01-4.15 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 2.84-3.08 (m, 9H), 2.01-2.14 (m, 3H), 1.77-1.83 (m, 3H).

[0973] 

[0974] *중간체 61*

[0975] *7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

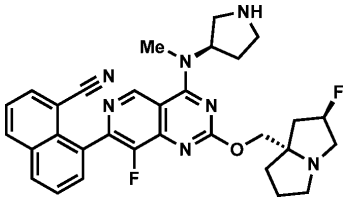
[0976] 이 중간체를 4-플루오로나프탈렌-1-올 대신 6,7-디플루오로나프탈렌-1-올을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{29}F_4N_6O$에 대한 계산치 577.2; 실측치 577.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.28-8.16 (m, 4H), 7.75 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 54.00 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 4H), 3.10-2.84 (m, 8H), 2.15-1.78 (m, 5H).

[0977] 

[0978] *중간체 62*

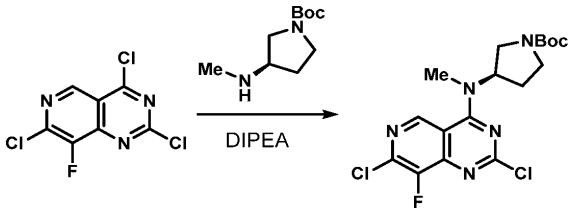
[0979] *7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘*

[0980] 이 중간체를 4-플루오로나프탈렌-1-올 대신 5-플루오로나프탈렌-1-올을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}F_3N_6O$에 대한 계산치 559.2; 실측치 559.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 0.80 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.45 (q, J = 8.00 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 5H), 3.11-2.99 (m, 8H), 2.84 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.83-0.78 (m, 3H).

[0981] 

[0982] *중간체 63*

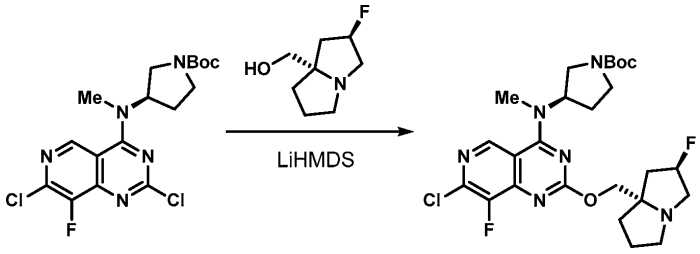
[0983] *8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴*



[0984]

[0985] *단계 1: 3차-부틸 (R)-3-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

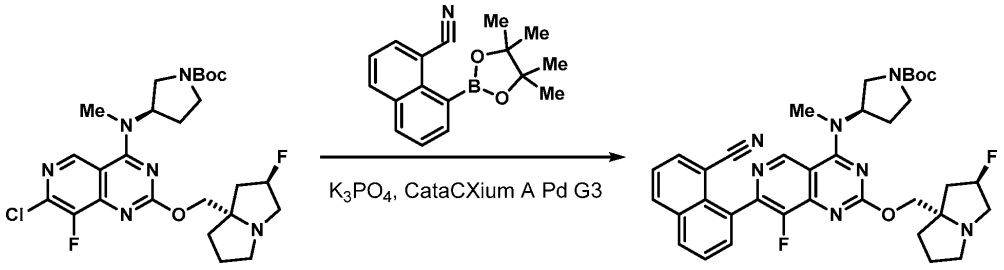
[0986] DCM(10 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(320 mg, 1.268 mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 냉각시키고, 여기에 DIPEA(0.487 mL, 2.79 mmol)를 첨가하고, 이어서 DCM(2 mL) 중 3차-부틸 (R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(254 mg, 1.268 mmol)의 용액을 첨가하였다. 교반을 0℃에서 1 h 동안 계속하였다. 혼합물이 실온까지 가온되도록 하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(구배 5 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(453 mg, 1.088 mmol, 86% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{20}Cl_2FN_5O_2$에 대한 계산치 416.1; 실측치 416.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 5.45 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.86 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).



[0987]

[0988] *단계 2: 3차-부틸 (R)-3-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트*

[0989] 무수 THF(5 mL) 중 3차-부틸 (R)-3 1.0-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 0.72 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl(155 mg, 0.79 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS 용액(THF 중 1.0 M, 1.80 mL, 1.80 mmol)을 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 18 h 동안 교반하고, 부분적으로 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(구배 50→100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(256 mg, 0.475 mmol, 66% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{25}H_{33}ClF_2N_6O_3$에 대한 계산치 539.2; 실측치 539.3; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 (dd, *J*=11.5, 8.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.34 - 3.16 (m, 3H), 3.00 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.08 (m, 5H), 2.02 - 1.84 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

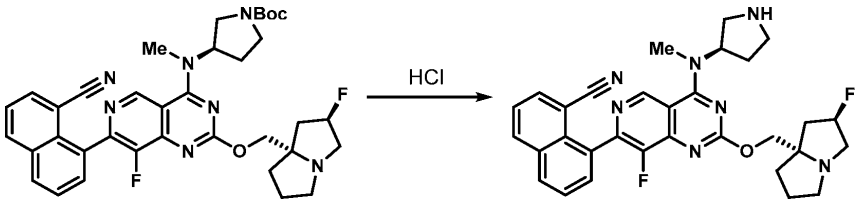


[0990]

[0991] *단계 3: 3차-부틸 (R)-3-((7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

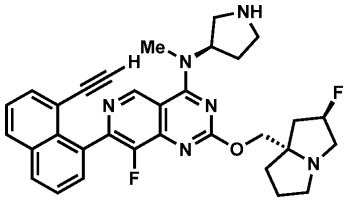
[0992] 3차-부틸
(R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(30 mg, 0.056 mmol), 8-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(23.30 mg, 0.083 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.11 mL, 0.167 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(1.5 mL) 중에 교반하였다. 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(cataCXium A Palladacycle Gen3)(4.05 mg, 5.57 μmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(21 mg, 0.032 mmol, 58% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{39}F_2N_7O_3$에 대한 계산치 656.3; 실측치 656.3.

[0993] 

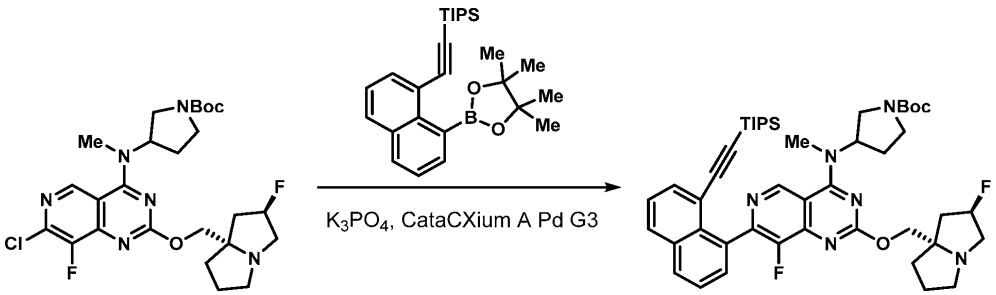
[0994] *단계 4: 8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴의 제조*

[0995] 아세토니트릴(1 mL) 중 3차-부틸 (R)-3-((7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(21 mg, 0.032 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.080 mL, 0.320 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 1-메틸이미다졸(0.038 mL, 0.480 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{31}F_2N_7O$에 대한 계산치 556.2; 실측치 556.2.

[0996] 

[0997] *중간체 64*

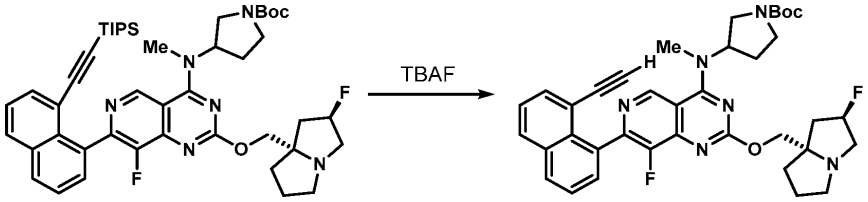
[0998] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민*

[0999] 

[1000] *단계 1: 3차-부틸 (R)-3-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

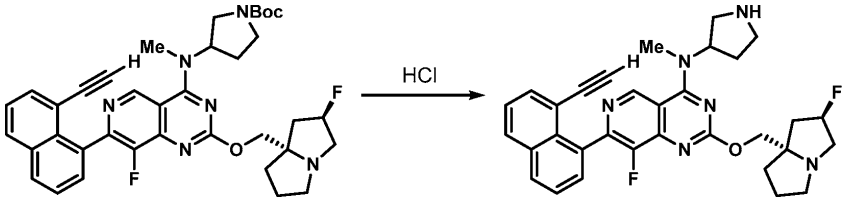
[1001] 3차-부틸
(R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.093 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(60.5 mg, 0.139 mmol) 및 삼염기성 인산 칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.19 mL, 0.278 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(1.5 mL) 중에 교반하였다. 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메

탄 부가물(cataCXium A Palladacycle Gen3)(4.8 mg, 9.28 μmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(62 mg, 0.076 mmol, 82.0% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{60}F_2N_6O_3Si$에 대한 계산치 811.4; 실측치 811.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 3H), 4.65 - 4.40 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.51 (m, 3H), 3.38-3.02 (m, 2H), 2.69-2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.05 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 5H), 1.51 (s, 9H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 18H), 0.58 (quin, *J*=7.4 Hz, 3H).

[1002] 

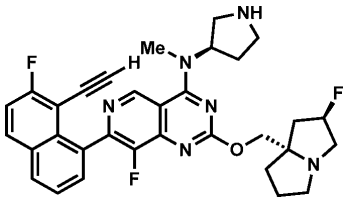
[1003] *단계 2: 3차-부틸 (R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1004] THF(3 mL) 중 3차-부틸 (R)-3-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(285 mg, 0.351 mmol)의 교반된 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 0.422 mL, 0.422 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(199 mg, 0.304 mmol, 86% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{40}F_2N_6O_3$에 대한 계산치 655.3; 실측치 655.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 2H), 4.45 - 4.23 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 1H), 3.43 (d, *J*=3.7 Hz, 4H), 3.36 - 3.15 (m, 3H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.60 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.10 (m, 6H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

[1005] 

[1006] *단계 3: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

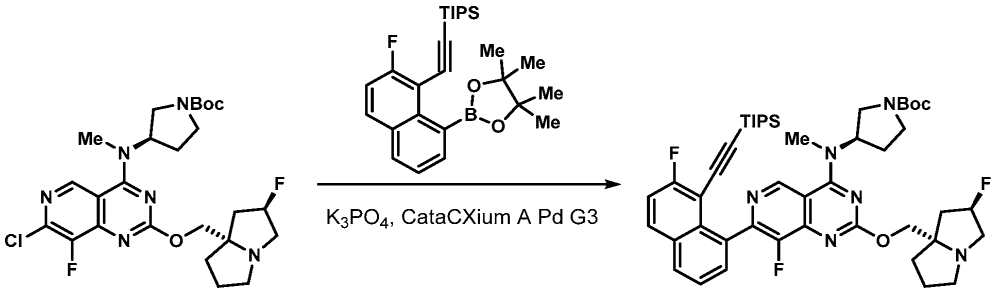
[1007] 아세토니트릴(2 mL) 중 3차-부틸 (R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(140 mg, 0.214 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.54 mL, 2.140 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 1-메틸이미다졸(0.26 mL, 3.210 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{32}F_2N_6O$에 대한 계산치 555.3; 실측치 555.4.



[1008]

[1009] *중간체 65*

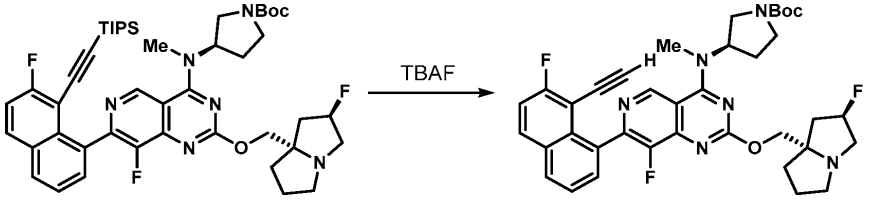
[1010] *7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민*



[1011]

[1012] *단계 1: 3차-부틸 (R)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1013] 3차-부틸 (R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(31.8 mg, 0.059 mmol), ((2-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란(40 mg, 0.088 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.12 mL, 0.177 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(1.5 mL) 중에 교반하였다. 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(cataCXium A Palladacycle Gen3)(4.3 mg, 5.89 μmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(62 mg, 0.076 mmol, 82.0% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{59}F_3N_6O_3Si$에 대한 계산치 829.7; 실측치 829.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 - 9.15 (m, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.63 - 5.36 (m, 3H), 3.95 - 3.66 (m, 3H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.44 - 3.04 (m, 4H), 2.72 - 2.23 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 0.99 - 0.83 (m, 18H), 0.65 - 0.49 (m, 3H).

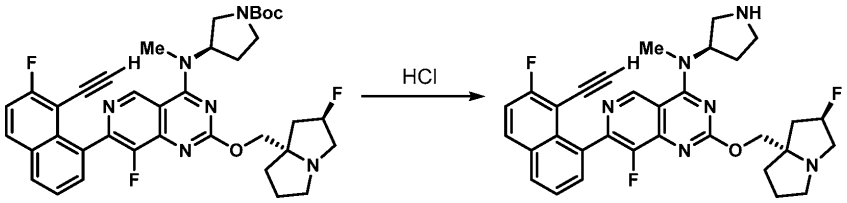


[1014]

[1015] *단계 2: 3차-부틸 (R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1016] THF(1 mL) 중 3차-부틸 (R)-3-((8-플루오로-7-(7-플루오로-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.060 mmol)의 교반된 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 0.072 mL, 0.072 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(22 mg, 0.033 mmol, 54% 수율)을 제공하였다. LC/MS

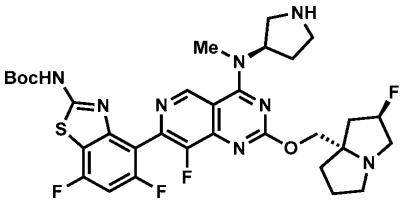
(ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}F_3N_6O_3$에 대한 계산치 673.3; 실측치 673.3



[1017]

[1018] *단계 3: 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

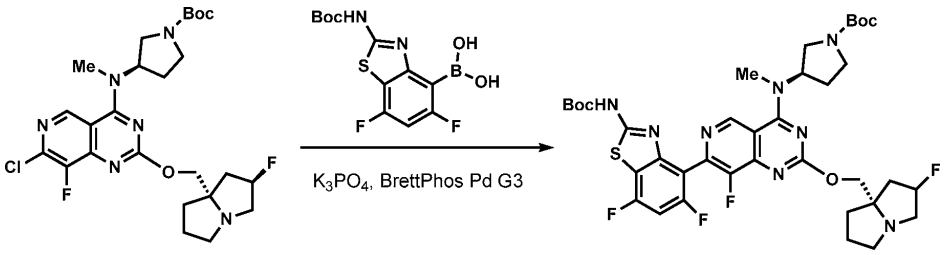
[1019] 아세토니트릴(1 mL) 중 3차-부틸 (R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(22 mg, 0.033 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.082 mL, 0.327 mmol)을첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 1-메틸이미다졸(0.039 mL, 0.491 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{31}F_3N_6O$에 대한 계산치 573.3; 실측치 573.4.



[1020]

[1021] *중간체 66*

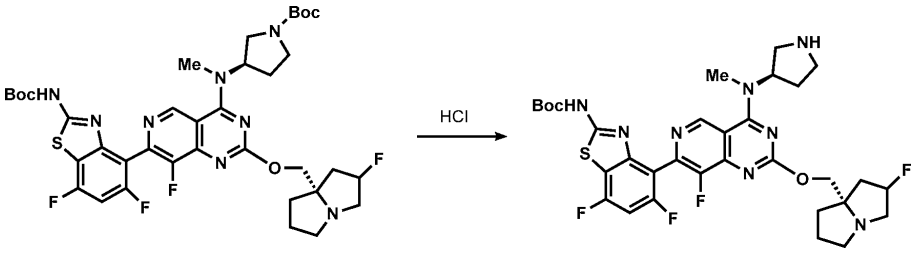
[1022] *3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트*



[1023]

[1024] *단계 1: 3차-부틸 (3R)-3-((7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

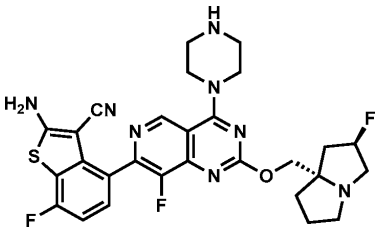
[1025] 3차-부틸
(R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(33 mg, 0.061 mmol), (2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(20 mg, 0.061 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.12 mL, 0.182 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(1.0 mL) 중에 교반하였다. [(2-디-사이클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'- 트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트 메탄설포네이트(BRETTPHOS PD G3)(5.5 mg, 6.06 μmol)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 85℃에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물 (34 mg, 0.043 mmol, 71% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}F_4N_8O_5S$에 대한 계산치 789.3; 실측치 789.6.



[1026]

[1027] *단계 2: 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트*

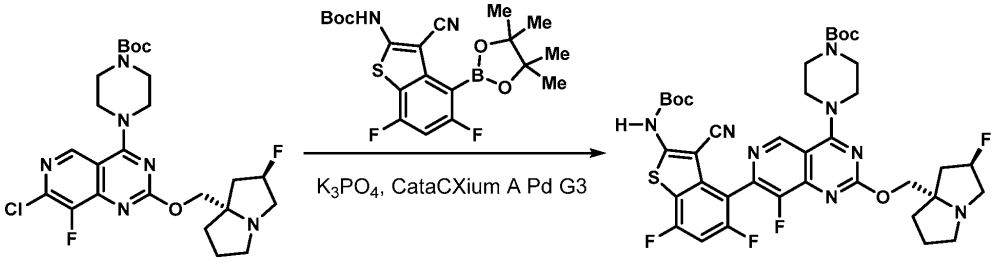
[1028] 아세토니트릴(1 mL) 중 3차-부틸 (3R)-3-((7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(34 mg, 0.043 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.108 mL, 0.431 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 1-메틸이미다졸(0.052 mL, 0.646 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}F_4N_8O_5S$에 대한 계산치 689.3; 실측치 689.4.



[1029]

[1030] *중간체 67*

[1031] *2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴*

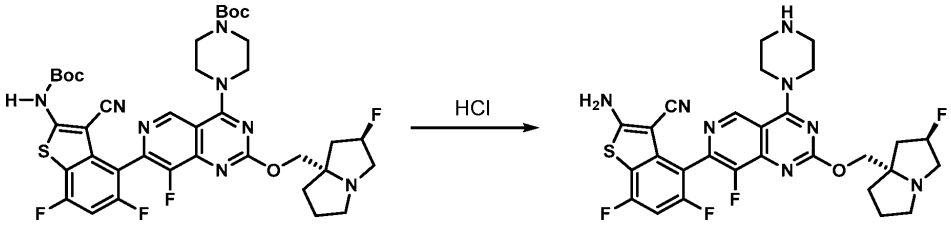


[1032]

[1033] *단계 1: 3차-부틸 4-(7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-3-시아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

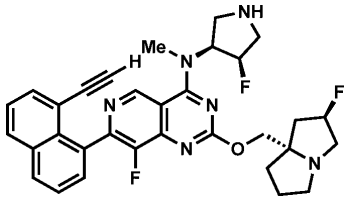
[1034] 3차-부틸 (R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.095 mmol), 3차-부틸 (3-시아노-7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-2-일)카르바메이트(67 mg, 0.162 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.19 mL, 0.286 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(2 mL) 중에 교반하였다. 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(cataCXium A Palladacycle Gen3)(6.9 mg, 9.52 μmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 2 시간 동안 80℃에서 가열하고 농축시키고 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/5% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(36.8 mg, 0.470 mmol, 49.5% 수율)을 황색 고형물로서 제공하였다. LC/MS

(ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}F_3N_8O_5S$에 대한 계산치 781.3; 실측치 781.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (m, 1H), 7.85 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (t, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.19 (t, *J*=8.6 Hz, 0.5H), 5.68 - 5.39 (m, 1H), 5.12 - 4.60 (m, 2H), 4.28 - 3.44 (m, 11H), 3.35 - 3.10 (m, 1H), 2.93 - 2.21 (m, 7H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

[1035] 

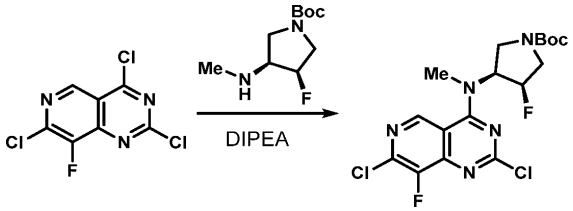
[1036] *단계 2: 2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴의 제조*

[1037] 아세토니트릴(1 mL) 중 3차-부틸 4-(7-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-3-시아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(13 mg, 0.017 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.042 mL, 0.166 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 1-메틸이미다졸(0.020 mL, 0.250 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{27}F_3N_8OS$에 대한 계산치 581.2; 실측치 581.3.

[1038] 

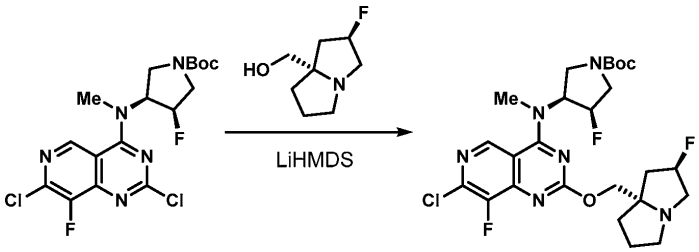
[1039] *중간체 68*

[1040] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민*

[1041] 

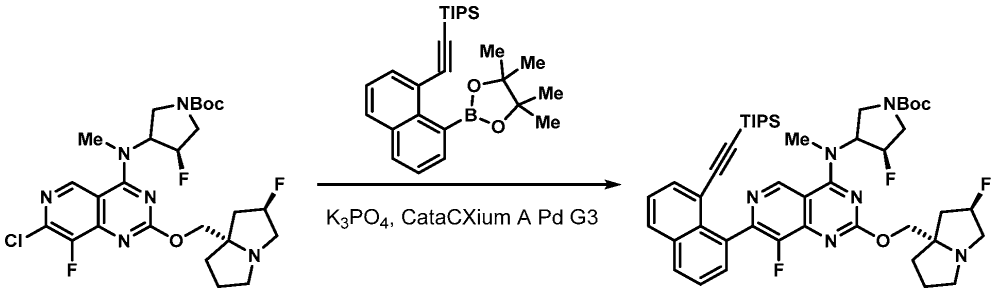
[1042] *단계 1: 3차-부틸 (3S,4R)-3-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1043] DCM(15 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(375 mg, 1.484 mmol)의 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 DIPEA(0.570 mL, 3.27 mmol)를 첨가하고, 이어서 2 mL CH2C12 중 3차-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(WO2022/173722에 기재된 바와 같이 제조됨, 324 mg, 1.484 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 가온시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(415 mg, 0.956 mmol, 64% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{19}Cl_2F_2N_5O_2$에 대한 계산치 434.1, 실측치 434.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 5.71 - 5.41 (m, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.01 - 3.69 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[1044] 

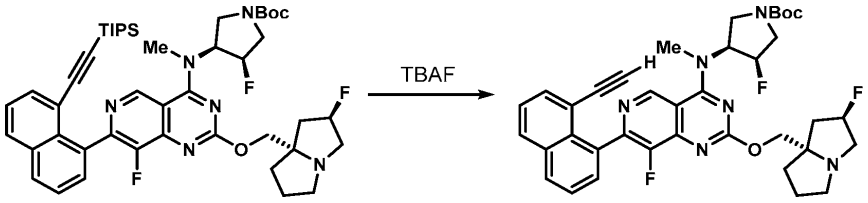
[1045] *단계 2: 3차-부틸 (3S,4R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1046] 무수 THF(15 mL) 중 3차-부틸 (3S,4R)-3-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트(415 mg, 0.956 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl (206 mg, 1.051 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiHMDS(THF 중 1 M, 2.389 mL, 2.389 mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 18 h 동안 교반하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(구배 50→100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(271 mg, 0.487 mmol, 51% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClF_3N_6O_3$에 대한 계산치 557.2 실측치 557.4; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 5.70-5.03 (m, 3H), 4.58 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.69 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.55 - 2.83 (m, 4H), 2.56 - 2.17 (m, 3H), 2.11-1.87 (m, 3H), 1.52 (s, 9H).

[1047] 

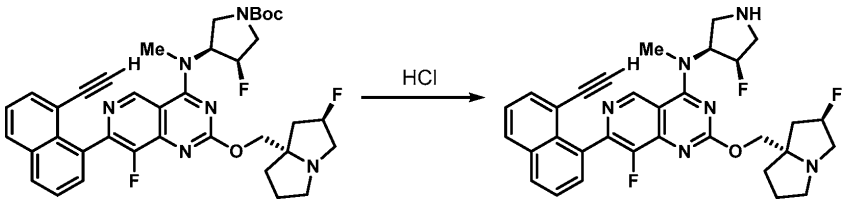
[1048] *단계 3: 3차-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1049] 3차-부틸 (3S,4R)-3-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트(120 mg, 0.215 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(140 mg, 0.323 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.43 mL, 0.646 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(5 mL) 중에 교반하였다. 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(cataCXium A Palladacycle Gen3)(15.7 mg, 0.022 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(149 mg, 0.180 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{59}F_3N_6O_3Si$에 대한 계산치 829.4, 실측치 829.7; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 - 9.22 (m, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (br d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.12 (m, 4H), 4.60 - 4.35 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 3.67 (br d, *J*=6.1 Hz, 3H), 3.55 - 2.96 (m, 4H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.92-1.63 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.96 - 0.81 (m, 18H), 0.70 - 0.54 (m, 3H).

[1050] 

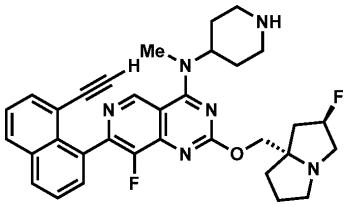
[1051] *단계 4: 3차-부틸 (3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1052] 3차-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(149 mg, 0.180 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 0.216 mL, 0.216 mmol)을 적가하였다. 30 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(97 mg, 0.144 mmol, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}F_3N_6O_3$에 대한 계산치 673.3, 실측치 673.7; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 - 9.22 (m, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 6.05 - 5.05 (m, 4H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.04 - 3.74 (m, 4H), 3.69 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 3.55 - 2.93 (m, 4H), 2.40 - 2.10 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 3H), 1.54 (s, 9H).

[1053] 

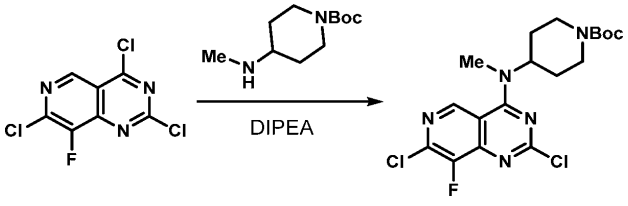
[1054] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

[1055] 아세토니트릴(2 mL) 중 3차-부틸 3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)아제티딘-1-카르복실레이트(96 mg, 0.143 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.357 mL, 1.427mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 1-메틸이미다졸(0.171 mL, 2.140 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{31}F_3N_6O$에 대한 계산치 573.3; 실측치 573.4.

[1056] 

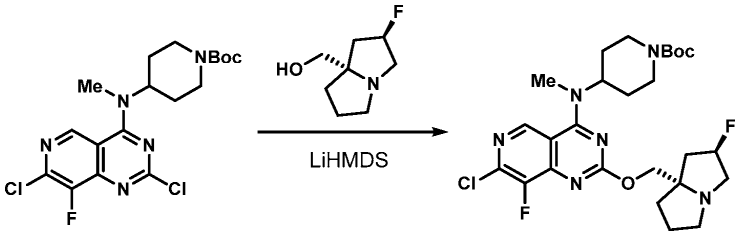
[1057] *중간체 69*

[1058] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민*

[1059] 

[1060] *단계 1: 3차-부틸 4-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조*

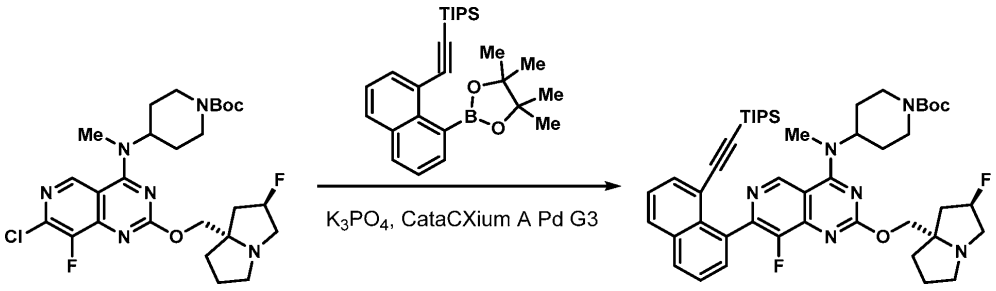
[1061] DCM(15 mL) 중 2,4,7-트리클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.981 mmol)의 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 DIPEA(0.761 mL, 4.36 mmol)를 첨가하고, 이어서 2 mL CH_2Cl_2 중 3차-부틸 4-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 용액(424 mg, 1.981 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 가온시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(758 mg, 1.762 mmol, 89% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{18}H_{22}Cl_2FN_5O_2$에 대한 계산치 430.1 실측치 434.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.34 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (br t, *J*=12.3 Hz, 2H), 1.92 (br d, *J*=11.7 Hz, 2H), 1.82 (qd, *J*=12.3, 4.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).



[1062]

[1063] *단계 2: 3차-부틸 4-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[1064] 무수 THF(15 mL) 중 3차-부틸 4-((2,7-디클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(758 mg, 1.762 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl(379 mg, 1.938 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiHMDS(THF 중 1 M, 4.4 mL, 4.40 mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 18 h 동안 교반하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(구배 50→100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(606 mg, 1.096 mmol, 62% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{26}H_{35}ClF_2N_6O_3$에 대한 계산치 553.2, 실측치 553.5; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.97 - 4.75 (m, 1H), 4.60 - 4.21 (m, 4H), 4.14 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.48 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (s, 4H), 2.51 - 2.15 (m, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.63 (m, 5H), 1.51 (s, 9H).

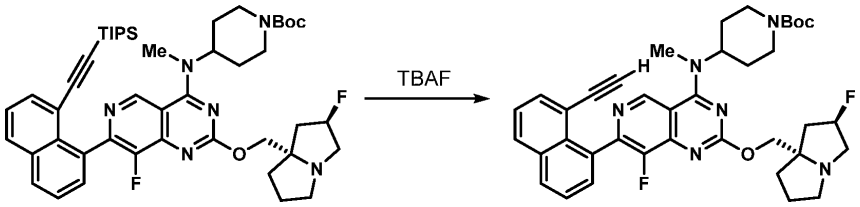


[1065]

[1066] *단계 3: 3차-부틸 4-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조*

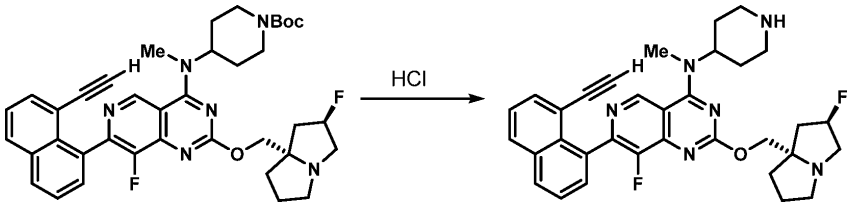
[1067] 3차-부틸 4-((7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(150 mg, 0.271 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란(177 mg, 0.407 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 용액(물 중 1.5 M, 0.54 mL, 0.814 mmol)의 혼합물을 압력 바이알에서 탈기된 디옥산(5 mL) 중에 교반하였다. 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(cataCXium A Palladacycle Gen3)(19.8 mg, 0.027 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다(3 회). 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피

(50→ 100% EtOAc w/5% Et_3N/헥산)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(173 mg, 0.210 mmol, 77% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{47}H_{62}F_2N_6O_3Si$에 대한 계산치 825.5, 실측치 825.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.48 - 5.13 (m, 2H), 4.94 - 4.80 (m, 1H), 4.33 (m, 5H), 3.34 (d, *J*=3.8 Hz, 3H), 3.22-2.96 (m, 4H), 2.39 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 0.92 - 0.80 (m, 18H), 0.58 (quin, *J*=7.4 Hz, 3H).

[1068] 

[1069] *단계 4: 3차-부틸 4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조*

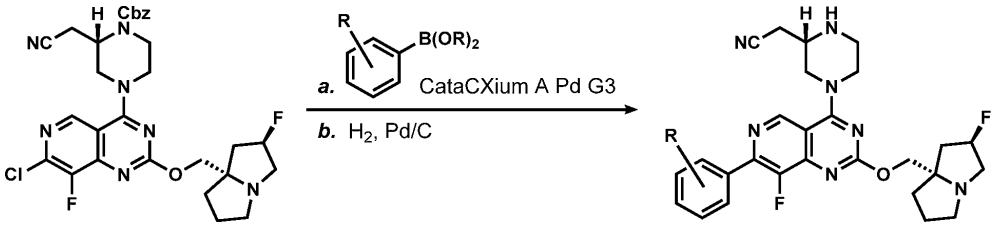
[1070] 3차-부틸 4-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(173 mg, 0.210 mmol)를 THF(3 mL)에 용해시켰다. TBAF 용액(THF 중 1.0 M, 0.252 mL, 0.252 mmol)을 적가하였다. 30 min 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(50 → 100% EtOAc(5% Et_3N 함유)/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(93 mg, 0.139 mmol, 66% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{42}F_2N_6O_3$에 대한 계산치 669.3 실측치 669.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.77 (dd, *J*=7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 5.59 - 5.24 (m, 1H), 5.06 - 4.73 (m, 2H), 4.65 - 4.21 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.60 (m, 8H), 1.55 - 1.48 (m, 9H).

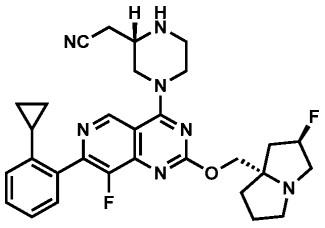
[1071] 

[1072] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

[1073] 아세토니트릴(2 mL) 중 3차-부틸 4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(93 mg, 0.139 mmol)의 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4 M, 0.348 mL, 1.391 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 1-메틸이미다졸(0.166 mL, 2.086 mmol)을 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 용액을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{34}F_2N_6O$에 대한 계산치 569.7; 실측치 569.5.

[1074] 하기 중간체의 제조를 위한 일반 반응식:

[1075] 



[1076]

[1077] *중간체 70*

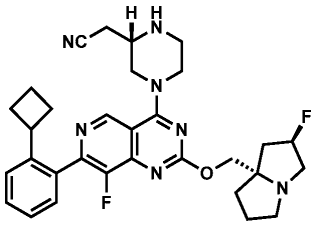
[1078] *2-((S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1079] *단계 1: (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1080] 디옥산(3 mL) 중 벤질 (S)-4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 0.502 mmol)의 교반된 용액에 (2-사이클로프로필페닐)보론산(163 mg, 1.003 mmol) 및 인산칼륨 용액(2.0 M, 1.0 mL, 2.007 mmol)을 첨가하였다. 질소를 용액을 통해 5 min 동안 살포하고, CataCXium A Pd G3(36.5 mg, 0.050 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 2 h 동안 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 냉수(50 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(200 mg, 0.229 mmol, 45.7% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{40}F_2N_7O_3$에 대한 계산치 680.3; 실측치 680.2.

[1081] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[1082] 에탄올(5 mL) 중 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 0.294 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 Pd/C(157 mg, 0.147 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 수소 분위기(벌룬) 하에 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/MeOH(1:1, 20 mL) 패드로 용리하는 규조토 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피[희석제로서 THF:물: ACN(50:20:30) 및 용리액으로서 10 mM 암모늄 바이카르보네이트 중 75% ACN]에 의해 정제하여 원하는 생성물(80 mg, 0.142 mmol, 48% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{30}H_{34}F_2N_7O$에 대한 계산치 546.3; 실측치 546.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 53.20 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.60, Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 6H), 2.74-2.77 (m, 5H), 2.05-2.06 (m, 3H), 1.79-1.82 (m, 4H), 0.78 (dd, J = 2.00, 4.40 Hz, 2H), 0.63 (dd, J = 2.00, 5.00 Hz, 2H).



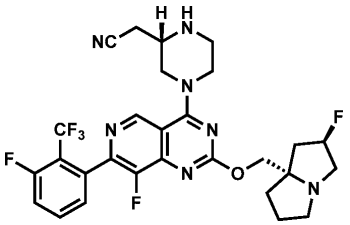
[1083]

[1084] *중간체 71*

[1085] *2-((S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1086] 이 중간체를 (2-사이클로프로필페닐)보론산 대신 (2-사이클로부틸페닐)보론산을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{36}F_2N_7O$에 대한 계산치 560.3; 실측치 560.2; ^{1}H NMR (400 MHz,

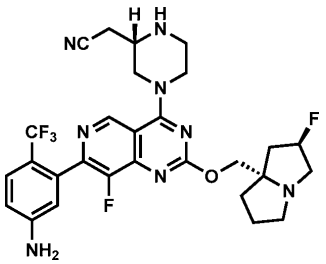
DMSO-d6): 9.11 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 6H), 2.88-2.74 (m, 5H), 2.05-1.93 (m, 7H), 1.81-1.68 (m, 5H).

[1087] 

[1088] *중간체 72*

[1089] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

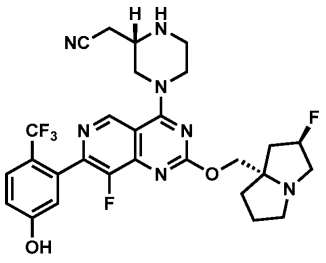
[1090] 이 중간체를 (2-사이클로프로필페닐)보론산 대신 3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐보론산을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{28}F_6N_7O$에 대한 계산치 592.2; 실측치 592.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.70 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 53.60 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 6H), 2.74-2.82 (m, 5H), 2.05-2.14 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 3H).

[1091] 

[1092] *중간체 73*

[1093] *2-((S)-4-(7-(5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

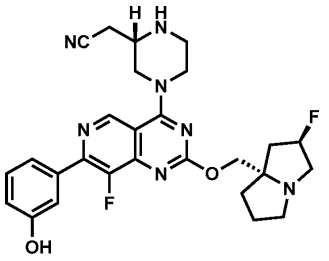
[1094] 이 중간체를 (2-사이클로프로필페닐)보론산 대신 5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐보론산을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}F_5N_8O$에 대한 계산치 589.2; 실측치 589.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.00, 8.60 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.27 (d, J = 53.60 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 6H), 2.87-2.74 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 3H).

[1095] 

[1096] *중간체 74*

[1097] *2-((S)-4-(7-(5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

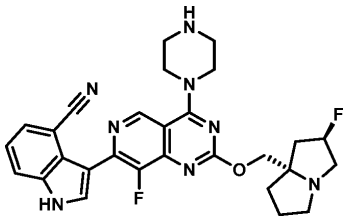
[1098] (2-사이클로프로필페닐)보론산 대신 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)페놀을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 이 중간체를 제조하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}F_5N_7O_2$에 대한 계산치 590.2; 실측치 590.2.

[1099] 

[1100] *중간체 75*

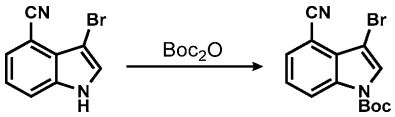
[1101] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1102] 이 중간체를 (2-사이클로프로필페닐)보론산 대신 (3-하이드록시페닐)보론산을 사용하여 상기 일반 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}F_2N_7O_2$에 대한 계산치 522.2; 실측치 522.2.

[1103] 

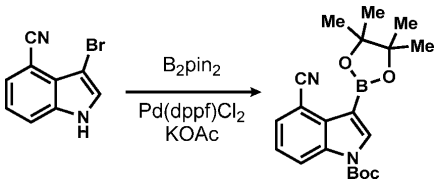
[1104] *중간체 76*

[1105] *3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴*

[1106] 

[1107] *단계 1: 3차-부틸 3-브로모-4-시아노-1H-인돌-1-카르복실레이트의 제조*

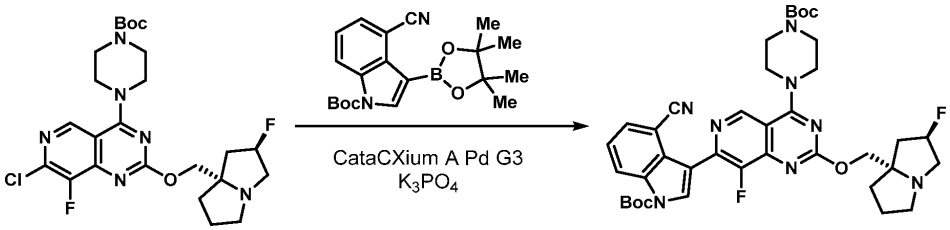
[1108] DCM(10 mL) 중 3-브로모-1H-인돌-4-카르보니트릴(200 mg, 0.905 mmol), Et_3N(0.265 mL, 1.90 mmol) 및 디-3차-부틸 디카르보네이트(0.231 mL, 0.995 mmol)의 용액을 40℃에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(270 mg, 0.84 mmol, 93% 수율)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}BrN_2O_2$에 대한 계산치 321.0; 실측치 321.0; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H).

[1109] 

[1110] *단계 2: 3차-부틸 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트의 제조*

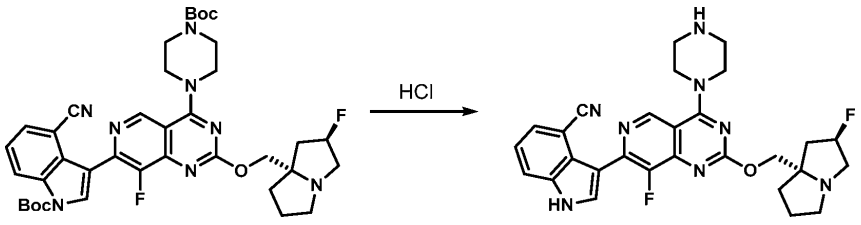
[1111] 디옥산(10 mL) 중 3차-부틸 3-브로모-4-시아노-1H-인돌-1-카르복실레이트(250 mg, 0.778 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (296 mg, 1.168 mmol) 및 포타슘 아세테이트(229 mg, 2.335 mmol)의 현탁액에 1,1'-비스(디페닐포

스피노)페로센 디클로로팔라듐(II)(28.5 mg, 0.039 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉한 후 12 hr 동안 90℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(105 mg, 0.29 mmol, 37% 수율)을 투명한 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{20}H_{26}BN_2O_4$에 대한 계산치 369.2; 실측치 369.2; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.45 (s, 12H).

[1112] 

[1113] *단계 3: 3차-부틸 3-(4-(4-(3차-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-4-시아노-1H-인돌-1-카르복실레이트의 제조*

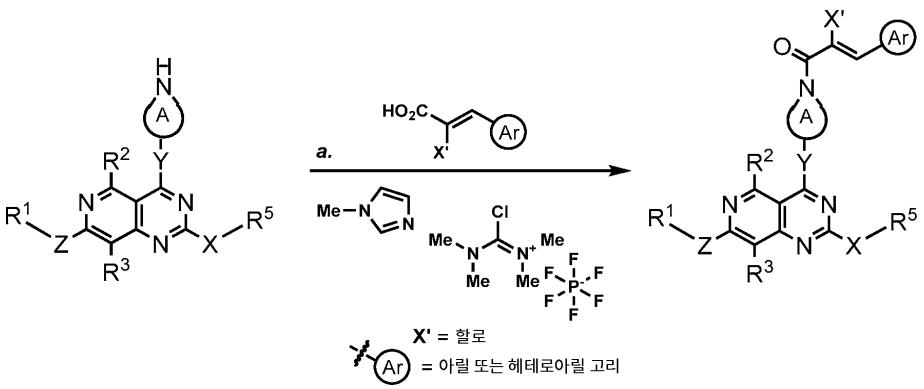
[1114] 3차-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(150 mg, 0.286 mmol), 3차-부틸 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트(105 mg, 0.286 mmol), 및 메탄설포네이토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(10.40 mg, 0.014 mmol)을 밀봉 가능한 반응 바이알에서 고형물로서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 탈기된 디옥산(2 ml) 및 인산칼륨 용액(물 중 2.0 M, 0.43 ml, 0.857 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물(90 mg, 0.13 mmol, 44% 수율)을 백색 왁스로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{45}F_2N_8O_5$에 대한 계산치 731.8; 실측치 731.5; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=52.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.34 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.15 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.75 (s, 9H), 1.54 - 1.51 (m, 9H).

[1115] 

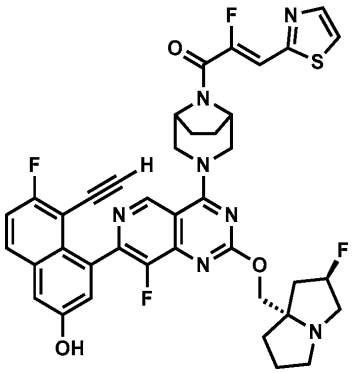
[1116] *단계 4: 3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴의 제조*

[1117] 디옥산(1 mL) 중 3차-부틸 3-(4-(4-(3차-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-4-시아노-1H-인돌-1-카르복실레이트(85 mg, 0.116 mmol)의 실온 용액에 HCl 용액(디옥산 중 4.0 M, 0.3 mL, 1.200 mmol)을 적가하였다. 7 h 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다(정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}F_2N_8O$에 대한 계산치 531.6; 실측치 531.3.

[1118] KRAS 억제제의 제조



[1119]

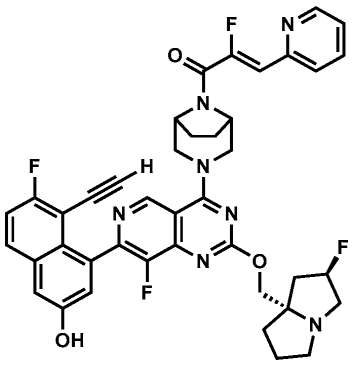


[1120]

[1121] *실시예 1*

[1122] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1123] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(중간체 1, 8.6 mg, 0.014 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(12.4 mg, 0.072 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(11 μL, 0.14 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(20 mg, 0.072 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(8.9 mg, 0.012 mmol, 82% 수율)을 황갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_7O_3S$에 대한 계산치 756.2; 실측치 756.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.98 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=33.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.70 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.54 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.05 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 5H), 1.89 - 1.74 (m, 5H).

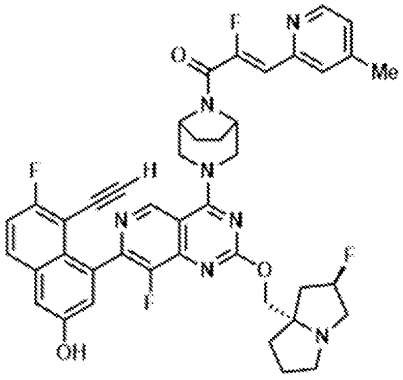


[1124]

[1125] *실시예 2*

[1126] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1127] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(중간체 1A, 5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(5.6 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.9 mg, 7.87 μmol, 95% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{36}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 750.2; 실측치 750.0; ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (br s, 1 H), 9.08 (s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.1, 5.8 Hz, 1H), 7.90 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.70 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.54 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 4.15 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.07 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.19 - 1.93 (m, 5H), 1.88 - 1.70 (m, 5H).



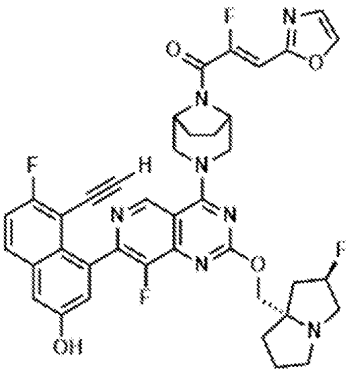
[1128]

[1129] *실시예 3*

[1130] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1131] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(중간체 1A, 5.0

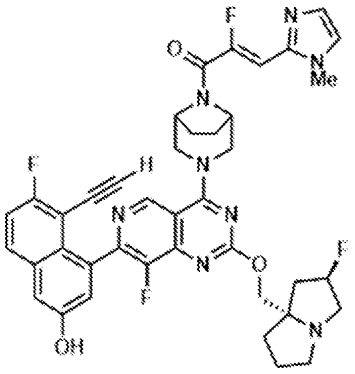
mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산(6.0 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.6 mg, 4.71 μmol, 57% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{38}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 764.3; 실측치 764.0; ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (br s, 1 H) 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=38.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.17 (m, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.70 (br d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.53 (br d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.23 - 3.05 (m, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 5H), 1.89 - 1.68 (m, 5H).

[1132] 

[1133] *실시예 4*

[1134] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1135] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산(5.2 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 (4.1 mg, 5.54 μmol, 67% 수율)을 갈색 고형물로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_7O_4$에 대한 계산치 740.3; 실측치 740.0; ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 6.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=34.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 2H), 4.69 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.53 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.15 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.06 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 3H) 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 5H), 1.89 - 1.73 (m, 5H).

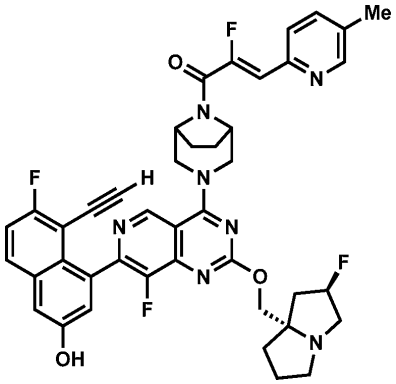


[1136]

[1137] *실시예 5*

[1138] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1139] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산(5.7 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/18% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.1 mg, 5.45 μmol, 65% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{37}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 753.3; 실측치 753.0; ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (d, *J*=34.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 2H), 4.69 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.54 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.05 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 6H).



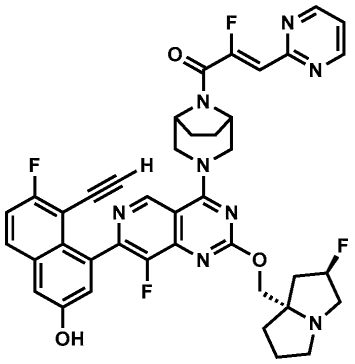
[1140]

[1141] *실시예 6*

[1142] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1143] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산(6.0 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400

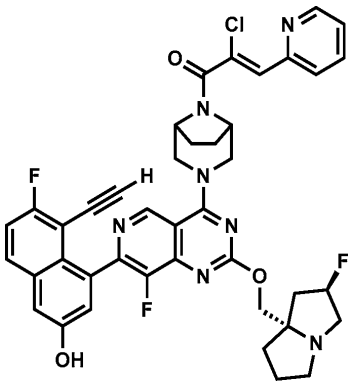
μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.1 mg, 5.37 μmol, 64% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{38}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 764.3; 실측치 764.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.80 (d, *J*=38.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.69 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 4.53 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 1.92 (m, 5H), 1.90 - 1.74 (m, 5H).

[1144] 

[1145] *실시예 7*

[1146] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

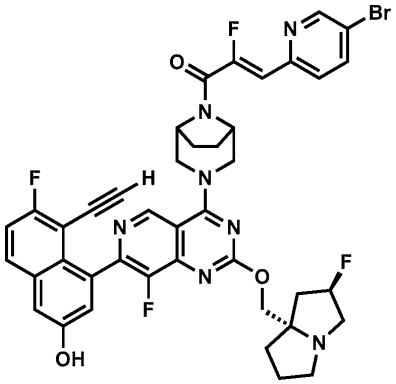
[1147] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(5.7 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 85% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/15% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.8 mg, 5.06 μmol, 61% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 751.3; 실측치 751.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=34.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.69 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.54 (br d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.16 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.07 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 5H), 1.90 - 1.74 (m, 5H).

[1148] 

[1149] *실시예 8*

[1150] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-클로로-3-(피리딘-일)프로프-2-엔-1-온*

[1151] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.6 mg, 0.025 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4 μL, 0.050 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.0 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(50 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.5 mg, 7.18 μmol, 86% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{36}ClF_3N_7O_3$에 대한 계산치 766.3; 실측치 766.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.46 - 5.26 (m, 1H), 4.82 - 4.45 (m, 4H), 4.36 - 4.04 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 3H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.32 - 1.92 (m, 6H), 1.90 - 1.77 (m, 4H).

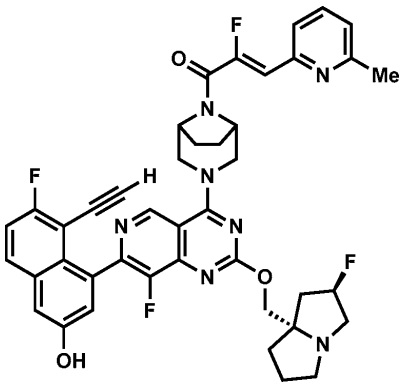
[1152] 

[1153] *실시예 9*

[1154] *(Z)-3-(5-브로모피리딘-2-일)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온*

[1155] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(7.0 mg, 0.012 mmol) 및 (Z)-3-(5-브로모피리딘-2-일)-2-플루오로아크릴산(5.7 mg, 0.023 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(9 μL, 0.117 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라

메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(6.5 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.4 mg, 6.5 μmol, 56% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{35}BrF_4N_7O_3$에 대한 계산치 828.2; 실측치 828.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.79 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.82 (d, *J*=37.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 2H), 4.69 (br d, *J*=12.7 Hz, 1H), 4.53 (br d, *J*=12.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.21 - 1.92 (m, 5H), 1.90 - 1.78 (m, 5H).

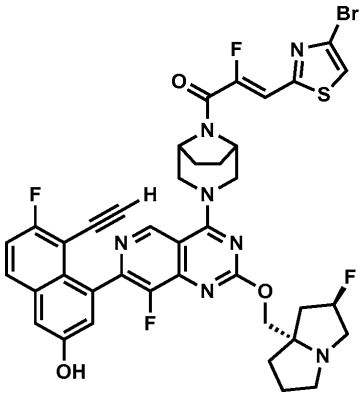


[1156]

[1157] *실시예 10*

[1158] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1159] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산(3.1 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.083 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.3 mg, 6.9 μmol, 83% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{38}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 764.3; 실측치 764.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.19 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.78 (dd, *J*=7.9, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (d, *J*=38.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 2H), 4.68 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=10.5, 2.2 Hz, 1H), 4.05 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.15 - 1.91 (m, 5H), 1.89 - 1.74 (m, 5H).

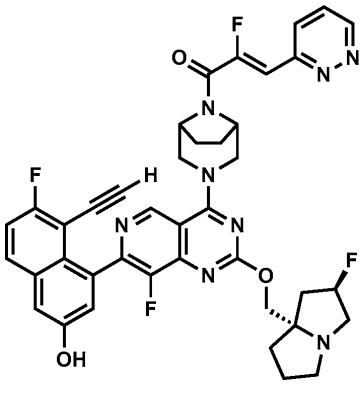


[1160]

[1161] *실시예 11*

[1162] *(Z)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온*

[1163] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-3-(4-브로모티아졸 -2-일)-2-플루오로아크릴산(4.2 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.083 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.7 mg, 6.9 μmol, 83% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{33}BrF_4N_7O_3S$에 대한 계산치 834.1; 실측치 833.9; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.20 (d, *J*=36.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.23 - 1.91 (m, 5H), 1.90 - 1.74 (m, 5H).



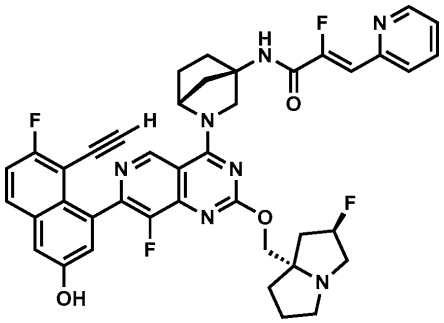
[1164]

[1165] *실시예 12*

[1166] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온*

[1167] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008

mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산(2.8 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.083 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 84% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/16% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.7 mg, 6.3 μmol, 75% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 751.3; 실측치 751.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.23 - 9.18 (m, 1H), 9.09 - 9.04 (m, 1H), 8.07 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.16 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.06 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 5H), 1.89 - 1.74 (m, 5H).

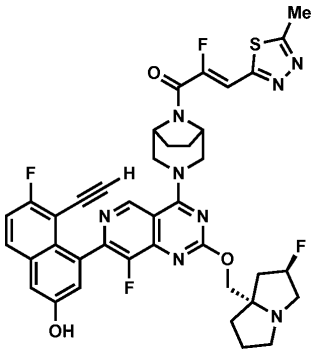


[1168]

[1169] *실시예 13*

[1170] *(Z)-N-((1R,4R)-2-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴아미드*

[1171] 4-(4-((1R,4R)-4-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(2.5 mg, 0.015 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(2 μL, 0.030 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.2 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(50 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN: H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.2 mg, 1.6 μmol, 32% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{36}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 750.3; 실측치 750.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 - 10.12 (m, 1H), 9.28 - 9.22 (m, 1H), 9.18 - 8.99 (m, 1H), 8.71 - 8.60 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=36.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.23 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.00 (m, 3H), 2.32 - 1.92 (m, 10H), 1.88 - 1.78 (m, 2H).

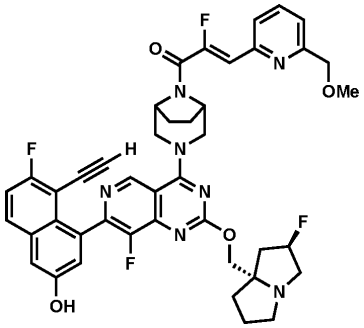


[1172]

[1173] *실시예 14*

[1174] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1175] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아크릴산(3.1 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.083 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.0 mg, 3.9 μmol, 47% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_4N_8O_3S$에 대한 계산치 771.2; 실측치 771.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.5, 6.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=35.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 0.00 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 4H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.20 - 1.97 (m, 4H), 1.89 - 1.75 (m, 5H).



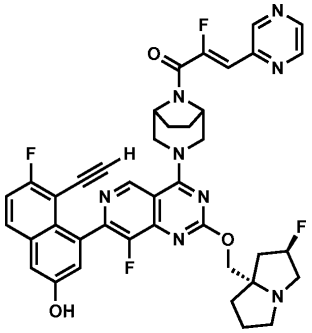
[1176]

[1177] *실시예 15*

[1178] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1179] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-(메톡시메틸)피리딘-2-일)아크릴산, 염화나트륨 부가물(5 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.083 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

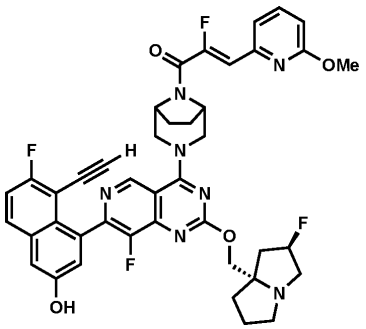
5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.3 mg, 5.4 μmol, 65% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{39}F_4N_7O_4$에 대한 계산치 794.4; 실측치 794.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.97 (br dd, *J*=9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 0.00 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=53.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 3H), 4.24 - 4.03 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.38 (br s, 3H), 3.22 - 3.04 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 5H).

[1180] 

[1181] *실시예 16*

[1182] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1183] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(25.0 mg, 0.042 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산(21 mg, 0.125 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(20 μL, 0.250 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(35 mg, 0.125 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(31.2 mg, 0.027 mmol, 65% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 751.3; 실측치 751.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.99 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J*=2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=37.7 Hz, 1H), -0.01 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 5H).

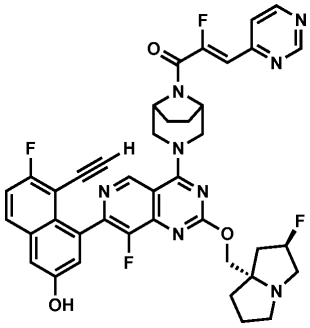


[1184]

[1185] *실시예 17*

[1186] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1187] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메톡시피리딘-2-일)아크릴산(3.1 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.083 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.3 mg, 5.5 μmol, 66% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{38}F_4N_7O_4$에 대한 계산치 780.3; 실측치 780.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.79 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.05 (br d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 5H).



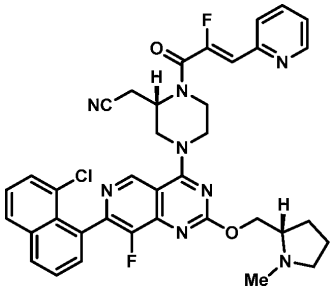
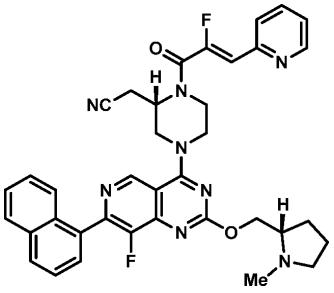
[1188]

[1189] *실시예 18*

[1190] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)프로프-2-엔-1-온*

[1191] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(5.0 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일)아크릴산(7.0 mg, 0.042 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(2 μL, 0.025 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 83% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/17% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(0.7 mg, 0.9 μmol, 11% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 751.3; 실측치 751.2.

[1192]  및 

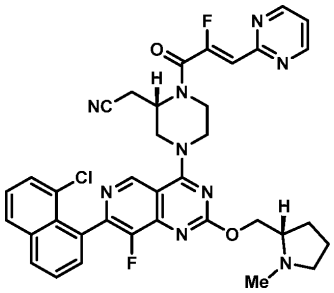
[1193] *실시예 19A 및 19B*

[1194] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1195] *및*

[1196] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1197] 비정량화된 양의 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴을 함유하는 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(65 mg, 0.12 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(60 mg, 0.36 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.2 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(57 μL, 0.71 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(100 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm), 및 이어서 분취용 SFC(컬럼: Chiralpak IH, 21 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 85 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 70% CO_2:30% *i* PrOH(0.1% NH4OH 함유))에 의해 바로 정제하여 둘 모두 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 19A: 24 mg, 0.03 mmol, 29% 수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{34}ClF_2N_8O_2$에 대한 계산치 695.2; 실측치 695.2; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 9.07 (m, 1H), 8.68 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.38 (m, 9H), 7.03 - 6.54 (m, 2H), 5.06 - 4.85 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.60 - 3.55 (m, 5H), 3.37 - 3.24 (m, 1H), 3.15 - 2.87 (m, 3H), 2.62 (br s, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.76 (m, 4H). 화합물 19B: 13.6 mg, 0.02 mmol, 17% 수율. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{35}F_2N_8O_2$에 대한 계산치 661.3; 실측치 661.3.

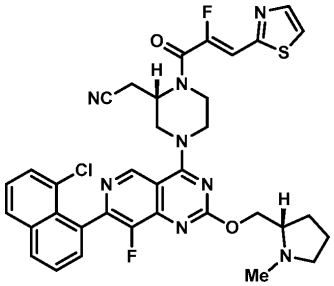
[1198] 

[1199] *실시예 20*

[1200] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘*

-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[1201] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(7 mg, 0.01 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(3.4 mg, 0.02 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(9 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(6.1 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 84% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/16% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.9 mg, 0.007 mmol, 64% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{33}ClF_2N_9O_2$에 대한 계산치 696.2; 실측치 696.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.15 (m, 1H), 8.93 - 8.84 (m, 2H), 8.16 (br d, *J*=15.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.41 (m, 6H), 6.63 (d, *J*=35.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.73 (m, 1H), 4.60 - 4.36 (m, 3H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H).

[1202] 

[1203] *실시예 21A 및 21B*

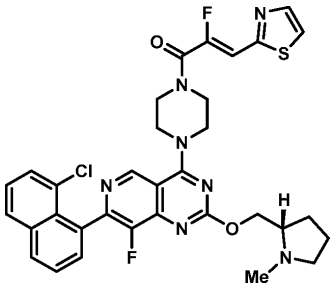
[1204] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1205] *및*

[1206] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1207] 비정량화된 양의 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴을 함유하는 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(35 mg, 0.06 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(33 mg, 0.19 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.6 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(31 μL, 0.39 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(54 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm), 및 이어서 분취용 SFC(컬럼: Chiralpak IH, 21 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 85 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 70% CO_2:30% *i* PrOH(0.1% NH4OH 함유))에 의해 바로 정제하여 둘 모두 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21A: 7.2 mg, 0.01 mmol, 16% 수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{32}ClF_2N_8O_2S$에 대한 계산치 701.2; 실측치 701.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.12 (m, 1H), 8.16 (s, 4H), 7.77 - 7.48 (m, 5H), 7.10 (d, *J*=38.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 3H), 4.31 - 4.10 (m, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 3H). 화합물 21B: 3.1 mg, 0.005 mmol, 7% 수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{33}F_2N_8O_2S$에 대한 계산치 667.2; 실측치 667.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 4H), 7.72 - 7.66 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 0.00 (d,

J=38.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 4H), 4.26 - 4.06 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 3H).

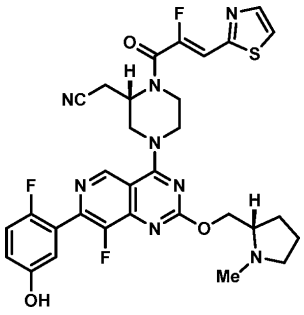


[1208]

[1209] *실시예 22*

[1210] *(S,Z)-1-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1211] (S)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 0.01 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(3.4 mg, 0.02 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(8 μL, 0.10 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5.5 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.3 mg, 0.008 mmol, 80% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{31}ClF_2N_7O_2S$에 대한 계산치 662.2; 실측치 662.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 - 9.12 (m, 1H), 8.26 - 7.96 (m, 4H), 7.80 - 7.47 (m, 4H), 7.10 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 4H), 4.03 - 3.86 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H).



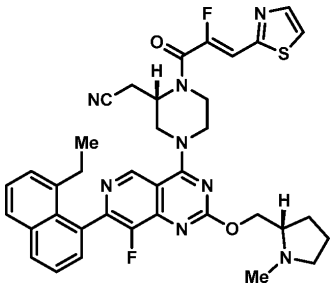
[1212]

[1213] *실시예 23*

[1214] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1215] (2-((S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(24 mg, 0.048 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(25 mg, 0.15 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(23 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(41 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 용액을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 91% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/9% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(12.3 mg, 0.018 mmol, 38% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}F_3N_8O_3S$에 대한 계산치 651.2; 실측치 651.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.18 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 0.00 (d,

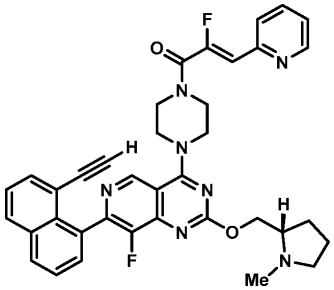
J=37.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 3H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 3H).

[1216] 

[1217] *실시예 24*

[1218] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1219] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(24 mg, 0.044 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(21 mg, 0.13 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.9 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(23 μL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(37 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.0 mg, 0.004 mmol, 3 단계에 걸쳐 7% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{37}F_2N_8O_2S$에 대한 계산치 695.3; 실측치 695.5; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.13 - 7.90 (m, 3H), 7.63 - 7.37 (m, 5H), 7.10 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.60 - 4.28 (m, 4H), 4.11 (br s, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.42 (br s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.85 (q, *J*=7.4 Hz, 3H).

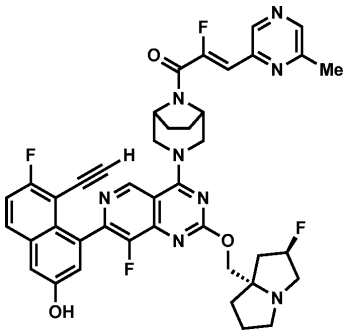
[1220] 

[1221] *실시예 25*

[1222] *(S,Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1223] (S)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(6 mg, 0.012 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(6 mg, 0.04 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6 μL, 0.072 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.1 mg, 0.004, 40% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{34}F_2N_7O_2$에 대한 계산치; 실측치 695.5; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s,

1H), 8.13 - 7.90 (m, 3H), 7.63 - 7.37 (m, 5H), 7.10 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.60 - 4.28 (m, 4H), 4.11 (br s, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.42 (br s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.85 (q, *J*=7.4 Hz, 3H).

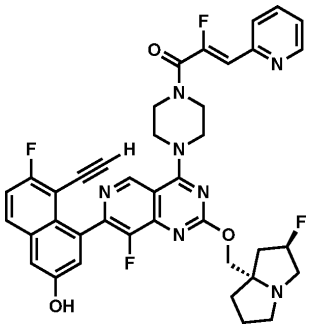


[1224]

[1225] *실시예 26*

[1226] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1227] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴산(6 mg, 0.033 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(13 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.3 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(11.3 mg, 0.014 mmol, 89% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{36}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 765.3; 실측치 765.2.



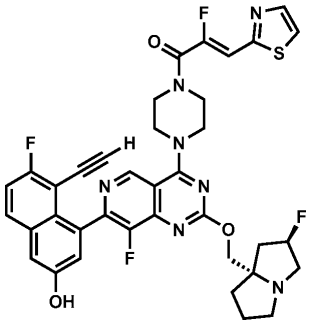
[1228]

[1229] *실시예 27*

[1230] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1231] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(20 mg, 0.035 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(17 mg, 0.10 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(350 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(17 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(29 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x

200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(15.6 mg, 0.021 mmol, 61% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 724.3; 실측치 724.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.65 (dd, *J*=4.4, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (d, *J*=38.7 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 7H), 3.97 (s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).

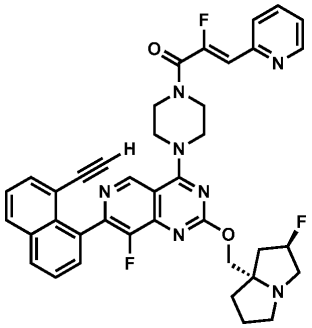


[1232]

[1233] *실시예 28*

[1234] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1235] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(20 mg, 0.035 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(18 mg, 0.10 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(350 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(17 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(29 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(11 mg, 0.015 mmol, 43% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{32}F_4N_7O_3S$에 대한 계산치 730.2; 실측치 730.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 0.00 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 7H), 3.97 (s, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 4H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H).



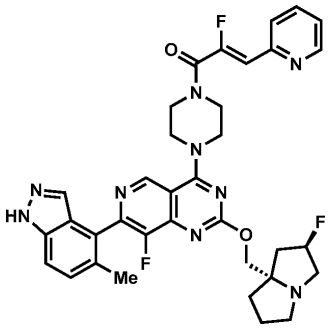
[1236]

[1237] *실시예 29*

[1238] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-*

7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온

[1239] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(33 mg, 0.06 mmol), 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(20 mg, 0.12 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(610 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(29 μL, 0.37 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(34 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(23 mg, 0.033 mmol, 53% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 690.3; 실측치 690.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.66 (d, *J*=38.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 5H), 4.00 - 3.82 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H).

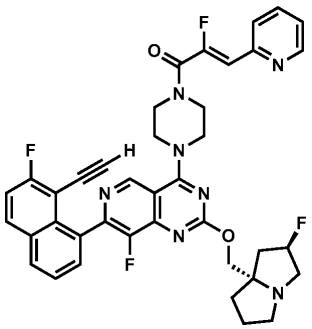


[1240]

[1241] *실시예 30*

[1242] *(Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1243] 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘, HCl 염(7 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.5 mg, 0.027 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(11 μL, 0.13 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.6 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 86% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/14% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.9 mg, 0.009 mmol, 65% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{35}F_3N_9O_2$에 대한 계산치 670.3; 실측치 670.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.66 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=54.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 7H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.01 - 2.83 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H).

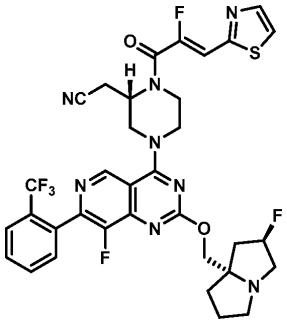


[1244]

[1245] *실시예 31*

[1246] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1247] 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(18 mg, 0.032 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(22 mg, 0.13 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(26 μL, 0.32 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(36 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(16.1 mg, 0.022 mmol, 70% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$에 대한 계산치 708.3; 실측치 708.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 6.66 (d, *J*=38.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 8H), 4.05 (s, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.29 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 3H).



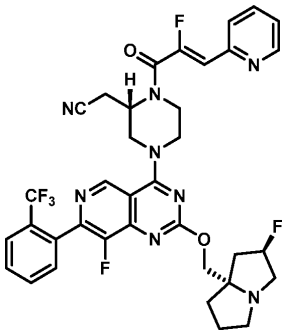
[1248]

[1249] *실시예 32*

[1250] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1251] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(60 mg, 0.105 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(73 mg, 0.42 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(2.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(67 μL, 0.84 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(120 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원

하는 생성물(69 mg, 0.092 mmol, 88% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{31}F_6N_8O_2S$에 대한 계산치 729.2; 실측치 729.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.08 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 6H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 3H).

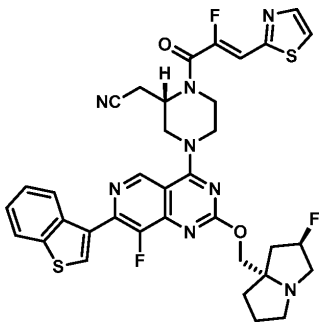


[1252]

[1253] *실시예 33*

[1254] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1255] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(22 mg, 0.038 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(13 mg, 0.08 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(18 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(22 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(19 mg, 0.026 mmol, 68% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{33}F_6N_8O_2$에 대한 계산치 723.3; 실측치 723.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.90 (td, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=39.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=55.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 3H), 3.15 - 3.03 (m, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 3H).

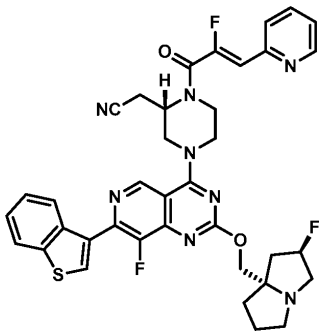


[1256]

[1257] *실시예 34*

[1258] *2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1259] 2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(22 mg, 0.039 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(14 mg, 0.08 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(19 μL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(22 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(10.4 mg, 0.014 mmol, 36% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{32}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 717.2; 실측치 717.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.39 (dd, *J*=6.4, 3.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=36.7 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.26 - 4.07 (m, 3H), 3.87 - 3.68 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 4H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H).

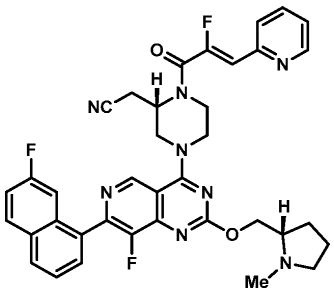


[1260]

[1261] *실시예 35*

[1262] *2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

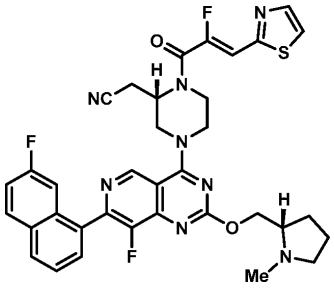
[1263] 2-((S)-4-(7-(벤조[b]티오펜-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(22 mg, 0.039 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(13 mg, 0.08 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(19 μL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(22 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(13.4 mg, 0.019 mmol, 48% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{34}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 711.3; 실측치 717.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.90 (td, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (dd, *J*=6.9, 4.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.19 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 4.10 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 6H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 3H).

[1264] 

[1265] *실시예 36*

[1266] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1267] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(19 mg, 0.036 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(12 mg, 0.07 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.75 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(29 μL, 0.36 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(20 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/23% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(14 mg, 0.02 mmol, 58% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{34}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 679.3; 실측치 697.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.68 (d, *J*=37.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 4.44 (br dd, *J*=10.7, 4.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*=10.7, 6.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.13 - 3.09 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 3H).

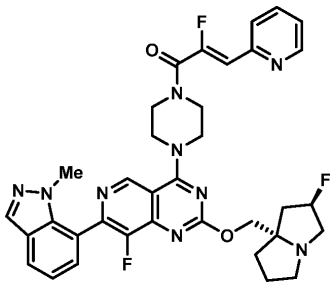
[1268] 

[1269] *실시예 37*

[1270] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1271] 2-((S)-4-(8-루오로-7-(7-플루오로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(19 mg, 0.036 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(12 mg, 0.07 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.75 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(29 μL, 0.36 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(20 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/23% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(15.6 mg, 0.02 mmol, 64% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{32}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 685.3; 실측치 685.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.76 (br d, *J*=7.4

Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.44 (dd, *J*=10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*=10.7, 6.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 3H).

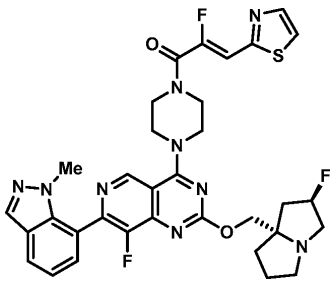


[1272]

[1273] *실시예 38*

[1274] *(Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1275] 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(12 mg, 0.023 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(7.7 mg, 0.046 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(18 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(13 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(8.2 mg, 0.012 mmol, 53% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{35}F_3N_9O_2$에 대한 계산치 670.3; 실측치 670.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.9 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=53.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 7H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 3H), 1.95 - 1.75 (m, 3H).



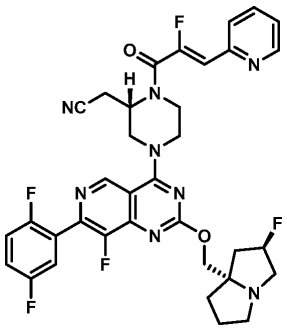
[1276]

[1277] *실시예 39*

[1278] *(Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1279] 8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(12 mg, 0.023 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(8 mg, 0.046 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(18 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(13 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(11 mg, 0.016

mmol, 70% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{33}F_3N_9O_2S$에 대한 계산치 676.2; 실측치 676.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 0.00 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 7H), 4.00 - 3.84 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 3H).

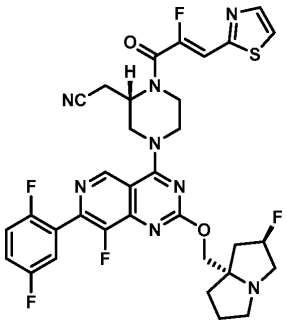


[1280]

[1281] *실시예 40*

[1282] *2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1283] 2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(9.3 mg, 0.055 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.55 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(13 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(16 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/23% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(11.3 mg, 0.016 mmol, 58% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{32}F_5N_8O_2$에 대한 계산치 691.3; 실측치 691.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 0.00 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=55.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 4.09 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 5H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).



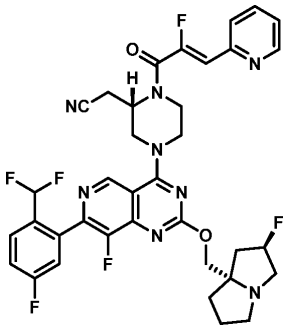
[1284]

[1285] *실시예 41*

[1286] *2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1287] 2-((S)-4-(7-(2,5-디플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-

일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(9.6 mg, 0.055 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.55 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(13 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(16 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(.8 mg, 0.015 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{30}F_5N_8O_2S$에 대한 계산치 697.2; 실측치 697.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=38.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 4H), 3.87 - 3.70 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 5H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H).

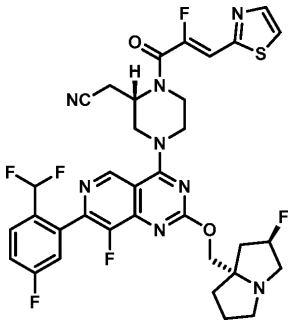


[1288]

[1289] *실시예 42*

[1290] *2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1291] 2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.026 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(8.7 mg, 0.052 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(13 μL, 0.16 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 73% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/27% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(11.9 mg, 0.016 mmol, 62% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{33}F_6N_8O_2$에 대한 계산치 723.3; 실측치 723.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, *J*=6.9, 5.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=55.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=39.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 3.87 - 3.61 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 4H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H).

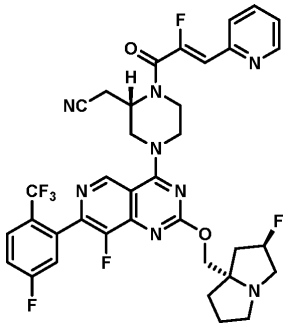


[1292]

[1293] *실시예 43*

[1294] *2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1295] 2-((S)-4-(7-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.026 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(9.1 mg, 0.052 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(13 μL, 0.16 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(8.2 mg, 0.011 mmol, 43% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{31}F_6N_8O_2S$에 대한 계산치 729.2; 실측치 729.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=54.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 4H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 4H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H).



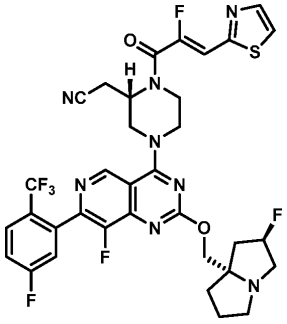
[1296]

[1297] *실시예 44*

[1298] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1299] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.025 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(8.5 mg, 0.052 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(12 μL, 0.15 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(14 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 73% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/27% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해

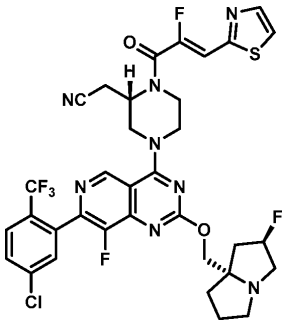
바로 정제하여 원하는 생성물(14.1 mg, 0.019 mmol, 72% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{32}F_7N_8O_2$에 대한 계산치 741.3; 실측치 741.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=8.9, 5.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=6.9, 5.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.5 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 3H).

[1300] 

[1301] *실시예 45*

[1302] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1303] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.025 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(8.7 mg, 0.051 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(12 μL, 0.15 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(14 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(13.7 mg, 0.017 mmol, 68% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{30}F_7N_8O_2S$에 대한 계산치 747.2; 실측치 747.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 3H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=38.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=55.2 Hz, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.52 (br d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 6H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 3H).

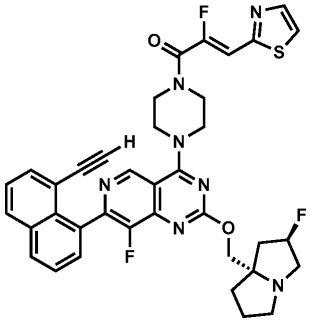
[1304] 

[1305] *실시예 46*

[1306] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-*

2-일)아세토니트릴

[1307] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(15 mg, 0.025 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(8.5 mg, 0.049 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.2 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(12 μL, 0.15 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(14 mg, 0.049 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 68% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/32% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(6 mg, 0.017 mmol, 30% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{30}ClF_6N_8O_2S$에 대한 계산치 763.2; 실측치 763.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, *J*=6.3 Hz, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.86 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.99 - 4.84 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.25 - 2.96 (m, 6H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H).

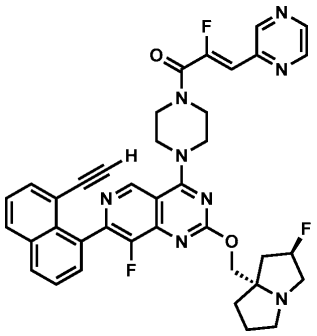


[1308]

[1309] *실시예 47*

[1310] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1311] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(10 mg, 0.018 mmol), 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(6.4 mg, 0.037 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(930 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(9 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(12 mg, 0.017 mmol, 92% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{32}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 696.2; 실측치 696.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.14 (dd, *J*=12.2, 8.3 Hz, 2H), 8.01 (br d, *J*=9.3 Hz, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.9 Hz, 1H), 4.19 - 3.91 (m, 9H), 3.71 (s, 1H), 3.08 (br d, *J*=11.9 Hz, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H).

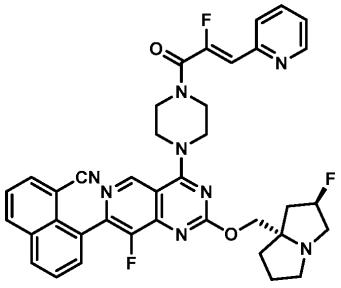


[1312]

[1313] *실시예 48*

[1314] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1315] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(6 mg, 0.011 mmol), 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴산(3.7 mg, 0.022 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(550 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5 μL, 0.067 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(6.2 mg, 0.022 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.9 mg, 0.008 mmol, 77% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{34}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 691.3; 실측치 691.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.14 (br dd, *J*=11.8, 8.4 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.97 (m, 9H), 3.71 (s, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.07 (br d, *J*=2.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 3H).



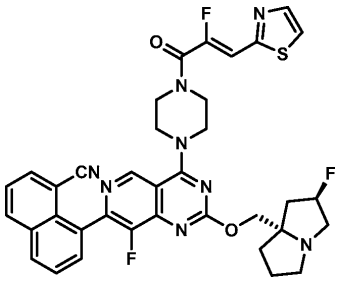
[1316]

[1317] *실시예 49*

[1318] *8-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴*

[1319] 8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴(5 mg, 9.2 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(3.1 mg, 0.018 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.092 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5.2 mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.7 mg, 0.006 mmol, 74% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{34}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 691.3; 실측치 691.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.46 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.14 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.77 -

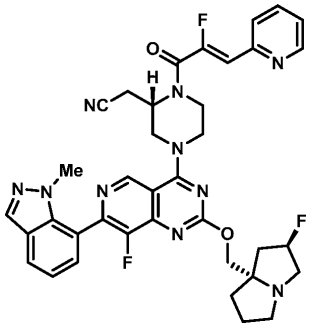
7.71 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 7H), 4.03 - 3.82 (m, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).

[1320] 

[1321] *실시예 50*

[1322] *8-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴*

[1323] 8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴(5 mg, 9.2 μmol), 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(3.2 mg, 0.018 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.092 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5.2 mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.3 mg, 0.007 mmol, 81% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{32}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 697.2; 실측치 697.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.14 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 7H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 3H).

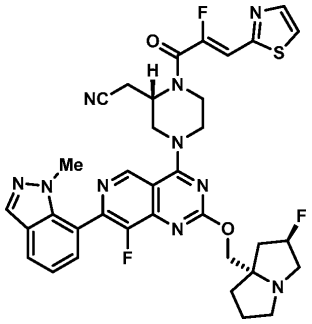
[1324] 

[1325] *실시예 51*

[1326] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1327] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(24 mg, 0.043 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(14 mg, 0.086 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(34 μL, 0.43 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(24 mg, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원

하는 생성물(16.9 mg, 0.023 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{36}F_3N_{10}O_2$에 대한 계산치 709.3; 실측치 709.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.18 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.10 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 6H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.07 (br d, *J*=1.8 Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 3H).

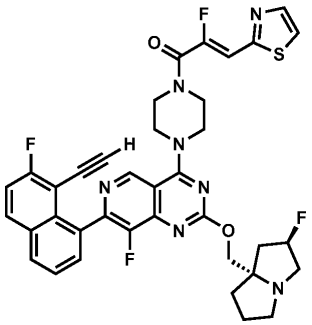


[1328]

[1329] *실시예 52*

[1330] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1331] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(24 mg, 0.043 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(15 mg, 0.086 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(34 μL, 0.43 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(24 mg, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(20.5 mg, 0.029 mmol, 67% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{34}F_3N_{10}O_2S$에 대한 계산치 715.0; 실측치 715.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.18 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.10 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.18 - 3.03 (m, 6H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 3H).



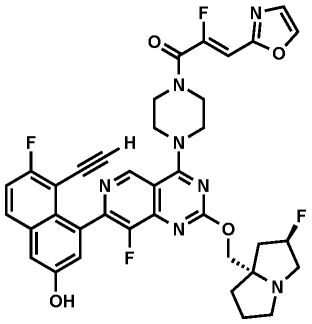
[1332]

[1333] *실시예 53*

[1334] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-*

1-온

[1335] 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 0.009 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(6.2 mg, 0.036 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.09 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 73% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/27% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.3 mg, 0.003 mmol, 36% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{31}F_4N_7O_2S$에 대한 계산치 714.2; 실측치 714.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 8H), 4.05 (s, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 3H).

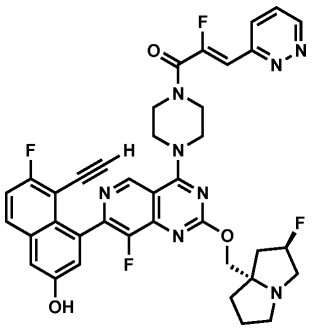


[1336]

[1337] *실시예 54*

[1338] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1339] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(5 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산(5.5 mg, 0.035 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.6 μL, 0.07 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 84% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/16% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.6 mg, 0.008 mmol, 90% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{32}F_4N_7O_4$에 대한 계산치 714.2; 실측치 714.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=35.6 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=53.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 8H), 3.97 (s, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H).

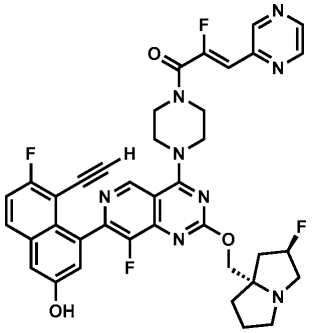


[1340]

[1341] *실시예 55*

[1342] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온*

[1343] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(5 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)아크릴산(5.9 mg, 0.035 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.6 μL, 0.07 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 87% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/13% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(6 mg, 0.008 mmol, 92% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 725.3; 실측치 725.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (br s, 1H), 9.20 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=38.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=55.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.00 (m, 10H), 3.97 (s, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 3H).



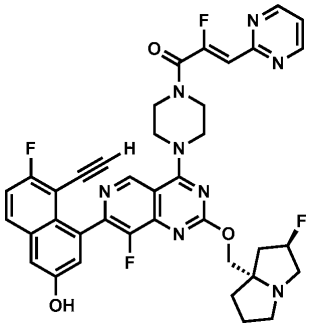
[1344]

[1345] *실시예 56*

[1346] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1347] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(5 mg, 0.008 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산(5.9 mg, 0.035 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.6 μL, 0.07 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19

mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 85% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/15% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(6.1 mg, 0.008 mmol, 95% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 725.3; 실측치 725.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 9H), 3.97 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 3H).

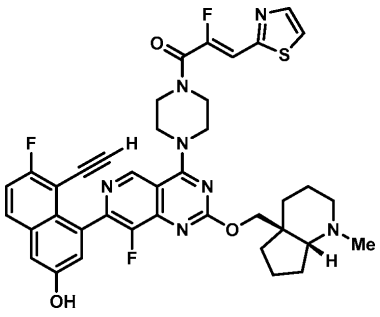


[1348]

[1349] *실시예 57*

[1350] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1351] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(5 mg, 0.008 mmol)및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(5.9 mg, 0.035 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.6 μL, 0.07 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 86% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/14% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.2 mg, 0.007 mmol, 82% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 725.3; 실측치 725.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.63 - 6.63 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 9H), 3.97 (s, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 3H).

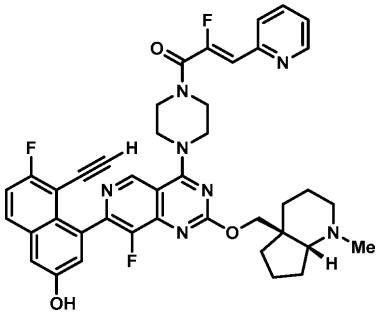


[1352]

[1353] *실시예 58*

[1354] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

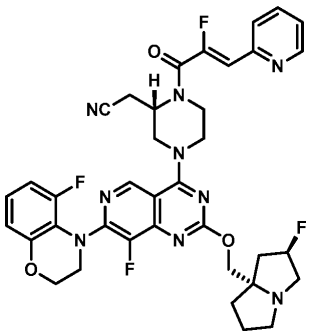
[1355] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40 mg, 0.068 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(47 mg, 0.27 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(44 μL, 0.55 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(77 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/18% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(29.4 mg, 0.04 mmol, 58% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{37}F_3N_7O_3S$에 대한 계산치 740.3; 실측치 740.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 5H), 4.02 - 3.82 (m, 5H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.41 - 2.10 (m, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.19 (m, 10H).

[1356] 

[1357] *실시예 59*

[1358] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1359] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타하이드로-4aH-사이클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(40 mg, 0.068 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(46 mg, 0.27 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(44 μL, 0.55 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(77 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 암모늄 하이드록사이드 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/18% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(29.6 mg, 0.04 mmol, 58% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}F_3N_7O_3$에 대한 계산치 734.3; 실측치 734.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 5H), 4.02 - 3.79 (m, 5H), 3.58 - 3.39 (m, 4H), 2.40 - 2.12 (m, 1H), 1.88 - 1.33 (m, 10H).

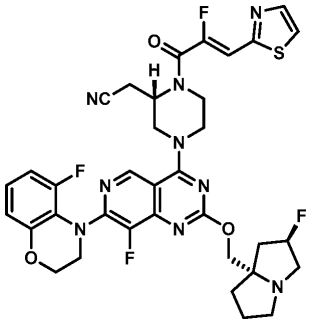


[1360]

[1361] *실시예 60*

[1362] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1363] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(5 mg, 8.6 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(2.9 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.086 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.8 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.8 mg, 2 μmol, 29% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{36}F_4N_9O_3$에 대한 계산치 730.3; 실측치 730.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.78 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 3.87 (m, 6H), 3.79 - 3.54 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 3H).



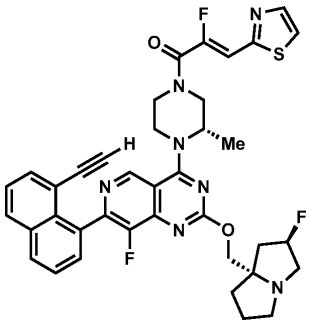
[1364]

[1365] *실시예 61*

[1366] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1367] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(5-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(5 mg, 8.6 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(3.0 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.086 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.8 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA

함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.3 mg, 3 μmol, 36% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{34}F_4N_9O_3S$에 대한 계산치 736.2; 실측치 736.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=37.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 5.27 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.43 (br d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 3H).

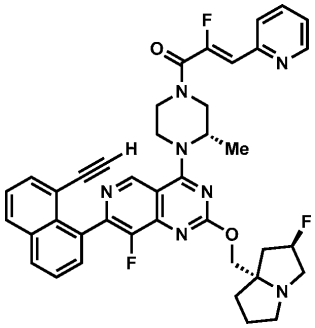


[1368]

[1369] *실시예 62*

[1370] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1371] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(25 mg, 0.045 mmol 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(23 mg, 0.14 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(22 μL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(38 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(17 mg, 0.024 mmol, 52% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 710.3; 실측치 710.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 - 9.01 (m, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.09 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 5.09 - 4.84 (m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 4.25 - 3.91 (m, 5H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 3H).

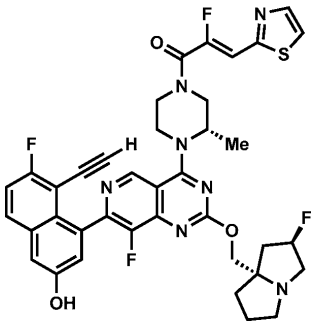


[1372]

[1373] *실시예 63*

[1374] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1375] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(25 mg, 0.045 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(22 mg, 0.14 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(22 μL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(38 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 73% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/27% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(20.4 mg, 0.029 mmol, 64% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 704.3; 실측치 704.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 - 8.95 (m, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (dd, *J*=7.7, 5.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=38.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 5.09 - 4.83 (m, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 3.93 (m, 5H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.53 - 1.38 (m, 3H).

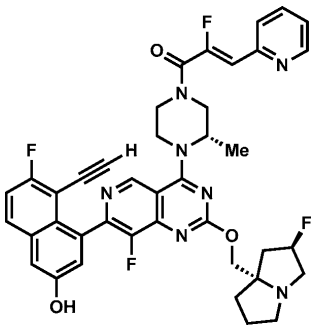


[1376]

[1377] *실시예 64*

[1378] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1379] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(25 mg, 0.042 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(22 mg, 0.127 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(20 μL, 0.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(36 mg, 0.127 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/23% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(17.4 mg, 0.023 mmol, 55% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{34}F_4N_7O_3S$에 대한 계산치 744.2; 실측치 744.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 - 9.00 (m, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 5.27 (d, *J*=54.1 Hz, 1H), 5.10 - 4.82 (m, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 3.78 (m, 8H), 3.13 - 3.01 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 3H).

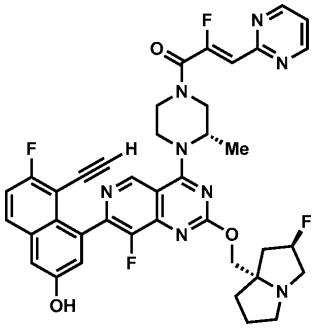


[1380]

[1381] *실시예 65*

[1382] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1383] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(25 mg, 0.042 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(21 mg, 0.127 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(20 μL, 0.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(36 mg, 0.127 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/23% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(17.1 mg, 0.023 mmol, 54% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{36}F_4N_7O_3$에 대한 계산치 738.3; 실측치 738.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 - 8.99 (m, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=55.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.81 (m, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 3.76 (m, 6H), 3.14 - 2.98 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 3H).



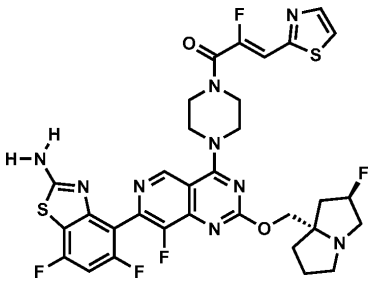
[1384]

[1385] *실시예 66*

[1386] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1387] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)나프탈렌-2-올(25 mg, 0.042 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(21 mg, 0.127 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(20 μL, 0.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(36 mg, 0.127 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원

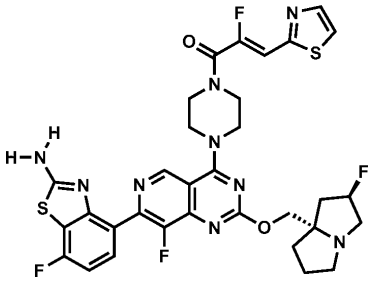
하는 생성물(3.8 mg, 0.005 mmol, 12% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_4N_8O_3$에 대한 계산치 739.3; 실측치 739.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 9.00 (m, 1H), 8.89 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.60 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 5.11 - 4.86 (m, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 3H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 4H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.52 - 1.35 (m, 3H).

[1388] 

[1389] *실시예 67*

[1390] *(Z)-1-(4-(7-(2-아미노-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1391] 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(16 mg, 0.019 mmol)를 DCM(200 μL) 및 TFA(200 μL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하고 분취용 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.2 mg, 0.005 mmol, 29% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{29}F_5N_9O_2S_2$에 대한 계산치 730.2; 실측치 730.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.07 (br s, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.15 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 6H), 4.01 - 3.81 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 3H).

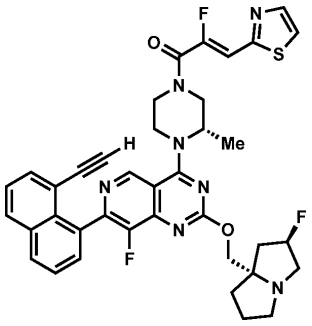
[1392] 

[1393] *실시예 68*

[1394] *(Z)-1-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1395] 3차-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(26 mg, 0.032 mmol)를 DCM(300 μL) 및 TFA(300 μL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하고 분취용 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5

MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염(27 mg, 0.029 mmol, 90% 수율)으로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{32}H_{30}F_4N_9O_2S_2$에 대한 계산치 712.2; 실측치 712.2.

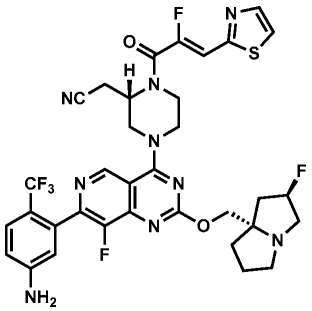


[1396]

[1397] *실시예 69*

[1398] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1399] 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(20 mg, 0.035 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(18 mg, 0.11 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(17 μL, 0.35 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(29 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(9 mg, 0.012 mmol, 35% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{34}F_4N_7O_2S$에 대한 계산치 728.2; 실측치 728.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 9.00 (m, 1H), 8.31 - 8.16 (m, 2H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.17 - 7.01 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 5.09 - 4.82 (m, 1H), 4.49 - 3.73 (m, 9H), 3.13 - 2.98 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 3H).



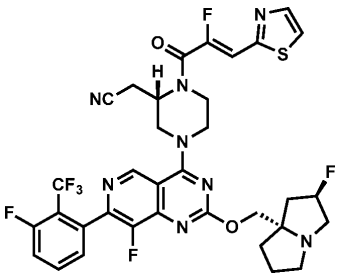
[1400]

[1401] *실시예 70*

[1402] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1403] 2-((S)-4-(7-(5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(3 mg, 0.017 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.085 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상

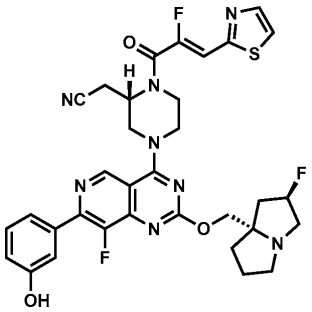
HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(12 mg, 0.016 mmol, 94% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{32}F_6N_9O_2S$에 대한 계산치 744.2; 실측치 744.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=38.1 Hz, 1H), 6.76 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.28 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.16 (br d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 5H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H).

[1404] 

[1405] *실시예 71*

[1406] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1407] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(9 mg, 0.051 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7 μL, 0.085 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(14 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(8.9 mg, 0.012 mmol, 70% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{30}F_7N_8O_2S$에 대한 계산치 744.2; 실측치 744.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=37.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=53.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.08 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 5H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H).

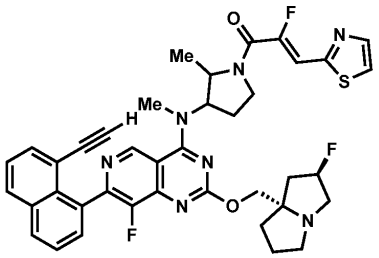
[1408] 

[1409] *실시예 72*

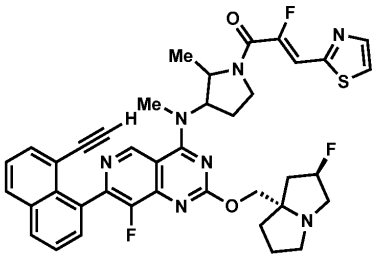
[1410] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록시페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1411] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-하이드록

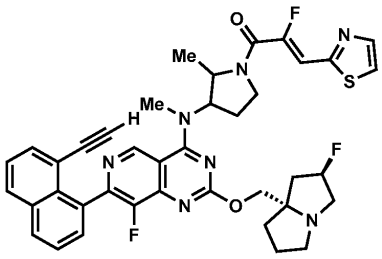
시페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(10 mg, 0.058 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7.6 μL, 0.096 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(16 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 83% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/17% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.2 mg, 6.12 μmol, 32% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{32}F_3N_8O_3S$에 대한 계산치 677.2; 실측치 677.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.36 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 5.29 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.18 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 5H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 3H).



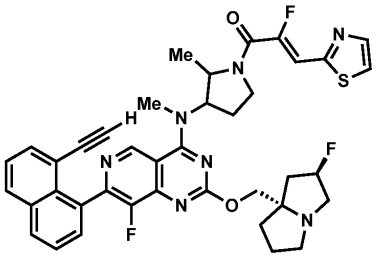
실시예 73, 트랜스-이성질체 1



실시예 73, 트랜스-이성질체 2



실시예 73, 시스-이성질체 1



실시예 73, 시스-이성질체 2

[1412]

[1413] *(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1414] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(95 mg, 0.167 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(58 mg, 0.334 mmol)을 고형물로서 합하고, MeCN(800 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(40 μL, 0.5 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(94 mg, 0.334 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 83% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/17% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 2 개의 단리물을 제공하였다: *시스* 이성질체들의 혼합물로서 첫 번째 것(70.3 mg, 0.097 mmol, 58% 수율), 및 *트랜스* 이성질체들의 혼합물로서 두 번째 것(7.3 mg, 0.010 mmol, 6.0% 수율).

[1415] 트랜스 이성질체들의 혼합물을 분취용 SFC(컬럼: Chiralcel OD-H, 30 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 100 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 60% CO_2:40% MeOH(20 mM 암모니아 함유))에 의해 추가로 정제하여 둘 모두 표제 *트랜스* 이성질체를 제공하였다.

[1416] *트랜스 이성질체* 1(첫 번째 용리): 1.8 mg, 0.002 mmol, 45% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 724.3; 실측치 724.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 - 9.14 (m, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H),

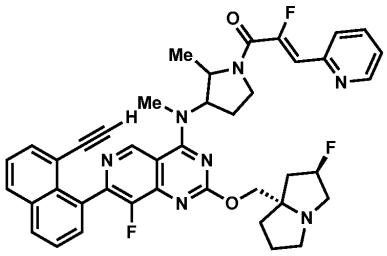
8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=36.9 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.43 - 3.92 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 3H).

[1417] *트랜스 이성질체* 2(두 번째 용리): 1.2 mg, 0.0015 mmol, 32% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 724.3; 실측치 724.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 - 9.17 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=36.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.41 - 4.03 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 3H).

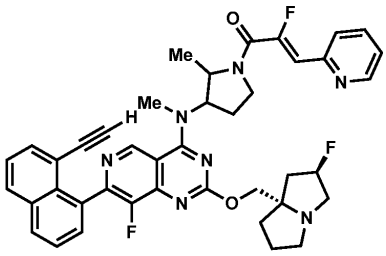
[1418] *시스* 이성질체들의 혼합물을 분취용 SFC(컬럼: Chiralcel OD-H, 30 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 100 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 80% CO_2:20% MeOH(20 mM 암모니아 함유))에 의해 추가로 정제하여 둘 모두 표제 *시스* 이성질체를 제공하였다.

[1419] *시스* 이성질체 1(첫 번째 용리): 19.8 mg, 0.027 mmol, 56% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 724.3; 실측치 724.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=36.8 Hz, 1H), 5.39 - 4.79 (m, 3H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.62 (br s, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 3H).

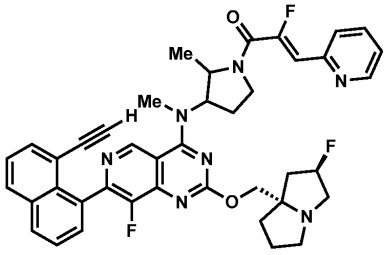
[1420] *시스* 이성질체 2(두 번째 용리): 10.9 mg, 0.015 mmol, 31% 회수율. ; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 724.3; 실측치 724.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 5.35 - 4.79 (m, 3H), 4.70 - 4.45 (m, 2H), 4.20 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.62 (br s, 3H), 3.15 - 2.72 (m, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 3H), 1.8501.68 (m, 3H).



실시예 74 시스-이성질체 1

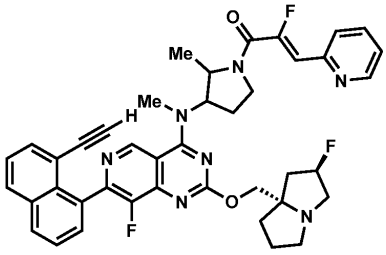


실시예 74 시스-이성질체 2



실시예 74 트랜스-이성질체 1

[1421]



실시예 74 트랜스-이성질체 2

[1422] *(Z)-1-(3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1423] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(2-메틸피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(95 mg, 0.167 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(56 mg, 0.334 mmol)을 고형물로서 합하고, MeCN(800 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(40 μL, 0.5 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(94 mg, 0.334 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 2 개의 단리물을 제공하였다: *시스* 이성질체들의 혼합물로서 첫 번째 것(98.6 mg, 0.137 mmol, 82% 수율), 및 *트랜스* 이성질체들의 혼합물로서 두 번째 것(12.1 mg, 0.017 mmol, 10% 수율).

[1424] 시스 이성질체의 혼합물을 분취용 SFC(컬럼: Chiralpak IH, 21 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 75 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 80% CO_2:20% MeOH(20 mM 암모니아 함유))에 의해 추가로 정제하여 둘 모두 표제 *시스* 이성질체를 제공하였다.

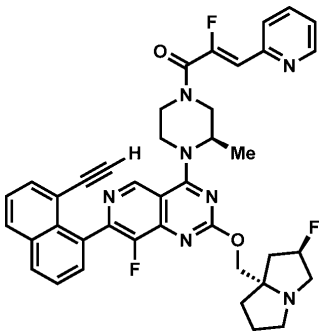
[1425] *시스* 이성질체 1(첫 번째 용리): 35.3 mg, 0.048 mmol, 71% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 718.3; 실측치 718.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.22 (m, 1H), 8.64 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=10.9, 8.8 Hz, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.77 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.81 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.47 - 4.77 (m, 3H), 4.26 - 3.94 (m, 3H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.61 (br d, *J*=4.6 Hz, 3H), 3.20 - 2.79 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 1.59 (m, 7H), 1.22 - 1.07 (m, 3H).

[1426] *시스* 이성질체 2(두 번째 용리): 38.3 mg, 0.051 mmol, 75% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 718.3; 실측치 718.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 - 9.17 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=36.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.41 - 4.03 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 3H).

[1427] *트랜스* 이성질체들의 혼합물을 분취용 SFC(컬럼: Chiralcel OD-H, 30 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 100 mL/min; 컬럼 온도: 40℃; 등용매: 80% CO_2:20% MeOH(20 mM 암모니아 함유))에 의해 추가로 정제하여 둘 모두 표제 *트랜스* 이성질체를 제공하였다.

[1428] *트랜스* 이성질체 1(첫 번째 용리): 3.9 mg, 0.0056 mmol, 63% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 718.3; 실측치 718.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 - 9.15 (m, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=11.3, 8.4 Hz, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 6.80 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.24 (m, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.43 - 4.00 (m, 4H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 - 2.83 (m, 3H), 2.43 - 2.03 (m, 5H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.50 - 1.42 (m, 3H).

[1429] *트랜스* 이성질체 2(두 번째 용리): 3.3 mg, 0.0049 mmol, 54% 회수율; LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 718.3; 실측치 718.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 - 9.18 (m, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.80 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=50.7 Hz, 1H), 5.21 - 5.05 (m, 1H), 4.42 - 4.01 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.16 (br s, 6H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 3H).

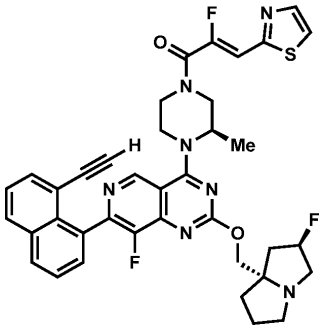


[1430]

[1431] *실시예 75*

[1432] *(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1433] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(7.5 mg, 0.014 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(6.8 mg, 0.041 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6.5 μL, 0.081 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.6 mg, 0.004 mmol, 27% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 704.3; 실측치 704.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 - 9.01 (m, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=11.8, 8.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (dd, *J*=6.8, 4.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 5.09 - 4.83 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 4H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 3H).



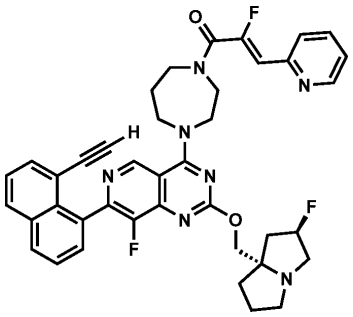
[1434]

[1435] *실시예 76*

[1436] *(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1437] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((R)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(7.5 mg, 0.014 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(7.0 mg, 0.041 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6.5 μL, 0.081 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5

MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.2 mg, 0.005 mmol, 33% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 710.3; 실측치 710.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 - 8.99 (m, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 5.08 - 4.81 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 4H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.51 - 1.39 (m, 3H).

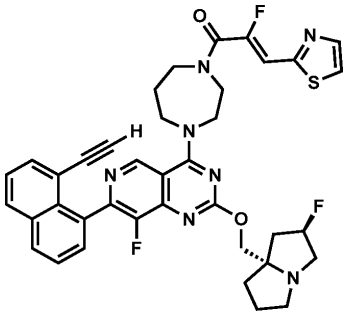


[1438]

[1439] *실시예 77*

[1440] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1441] 4-(1,4-디아제판-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(6 mg, 0.011 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(5.4 mg, 0.032 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.2 μL, 0.065 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.1 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.1 mg, 0.006 mmol, 54% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 704.3; 실측치 704.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 - 9.06 (m, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 1H), 8.14 (t, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.35 (dd, *J*=7.3, 4.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.27 (m, 1H), 5.35 - 5.07 (m, 1H), 4.43 - 3.99 (m, 7H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 4H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.31 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.61 (m, 4H).

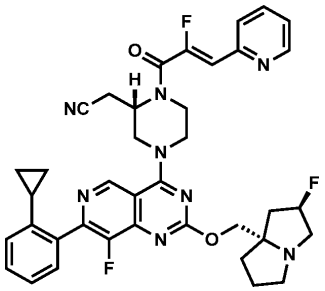


[1442]

[1443] *실시예 78*

[1444] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

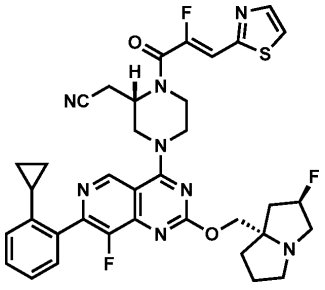
[1445] 4-(1,4-디아제판-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(6 mg, 0.011 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(5.6 mg, 0.032 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.2 μL, 0.065 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.1 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.2 mg, 0.003 mmol, 29% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 710.3; 실측치 710.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 - 9.01 (m, 1H), 8.19 (br d, *J*=1.8 Hz, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.00 - 6.77 (m, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.41 - 3.95 (m, 8H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.11 - 2.94 (m, 4H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.29 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.62 (m, 4H).

[1446] 

[1447] *실시예 79*

[1448] *2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

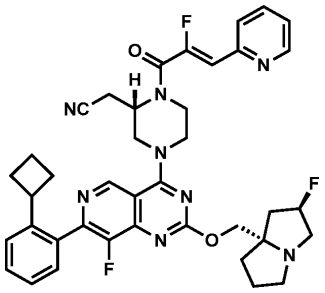
[1449] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.018 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(9.2 mg, 0.055 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(8.8 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(9.5 mg, 0.014 mmol, 75% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{38}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 695.3; 실측치 695.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=39.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.16 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.01 (m, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 5H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 4H), 0.77 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 0.63 (br d, *J*=4.2 Hz, 2H).

[1450] 

[1451] *실시예 80*

[1452] *2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

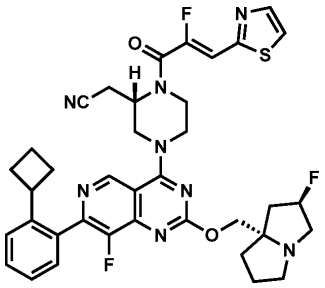
[1453] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로프로필페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.018 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸 -2-일)아크릴산(9.5 mg, 0.055 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(8.8 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 73% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/27% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(9.1 mg, 0.013 mmol, 71% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 701.3; 실측치 701.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=39.4 Hz, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.18 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 5H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 0.77 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 0.63 (br d, *J*=5.0 Hz, 2H).

[1454] 

[1455] *실시예 81*

[1456] *2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1457] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.018 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(9.0 mg, 0.054 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(8.8 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 69% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/31% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(11.9 mg, 0.017 mmol, 94% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{40}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 709.3; 실측치 709.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 6.66 (d, *J*=38.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=55.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.16 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 5H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 7H), 1.87 - 1.61 (m, 6H).

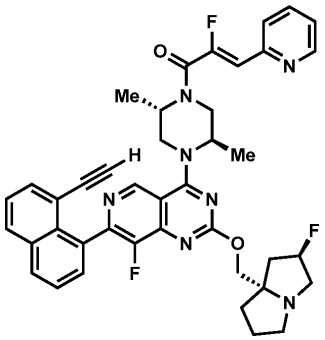


[1458]

[1459] *실시예 82*

[1460] *2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1461] 2-((2S)-4-(7-(2-사이클로부틸페닐)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.018 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(8.8 μL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 68% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/32% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(12 mg, 0.017 mmol, 94% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{38}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 715.3; 실측치 715.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.02 (dd, *J*=6.4, 2.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=39.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.52 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 5H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.17 - 1.92 (m, 7H), 1.88 - 1.63 (m, 6H).



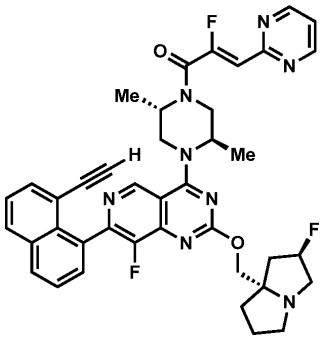
[1462]

[1463] *실시예 83*

[1464] *(Z)-1-((2S,5R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1465] 4-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(7.5 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(6.6 mg, 0.040 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6.3 μL, 0.079 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 69% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/31% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는

생성물(2.3 mg, 0.003 mmol, 24% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 718.3; 실측치 718.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 - 8.99 (m, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=54.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.45 (m, 2H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.51 - 1.25 (m, 6H).

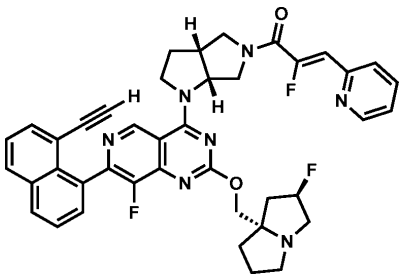


[1466]

[1467] *실시예 84*

[1468] *(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1469] 4-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘(7.5 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(6.7 mg, 0.040 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6.3 μL, 0.079 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.5 mg, 0.003 mmol, 26% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{38}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 719.3; 실측치 719.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 8.99 (m, 1H), 8.89 (d, *J*=4.7 Hz, 2H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 5.09 - 4.81 (m, 1H), 4.76 - 4.36 (m, 2H), 4.16 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 2H), 3.03 (br s, 4H), 2.83 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.49 - 1.25 (m, 6H).



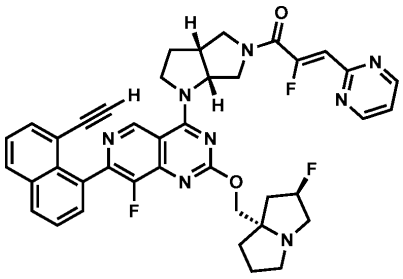
[1470]

[1471] *실시예 85*

[1472] *(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1473] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)

-4-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘(11 mg, 0.019 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(9.3 μL, 0.12 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(16 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/22% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(10.9 mg, 0.014 mmol, 72% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 716.3; 실측치 716.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 - 9.17 (m, 1H), 8.70 - 8.54 (m, 1H), 8.14 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.68 (m, 4H), 7.60 - 7.32 (m, 3H), 6.86 - 6.66 (m, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 5.05 - 4.90 (m, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 3.99 (m, 5H), 3.93 - 3.63 (m, 3H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.30 - 1.97 (m, 5H), 1.85 - 1.62 (m, 3H).

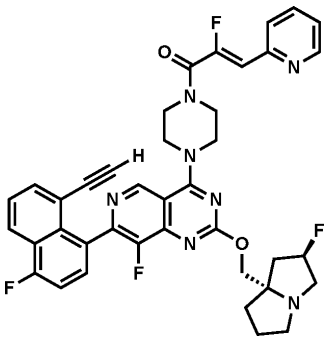


[1474]

[1475] *실시예 86*

[1476] *(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1477] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘(11 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(9.7 mg, 0.058 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(9.3 μL, 0.12 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(16 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(10.9 mg, 0.014 mmol, 72% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 717.3; 실측치 717.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.17 (m, 1H), 8.94 - 8.80 (m, 2H), 8.14 (br s, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 6.84 - 6.61 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 5H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.30 - 2.00 (m, 5H), 1.83 - 1.72 (m, 3H).

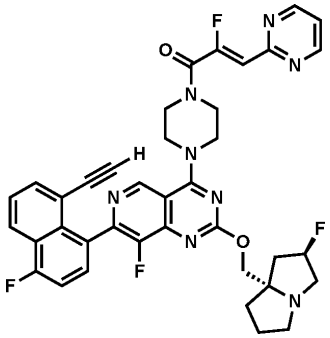


[1478]

[1479] *실시예 87*

[1480] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

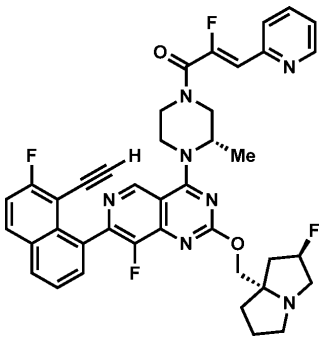
[1481] 7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.95 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.5 mg, 0.027 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.3 μL, 0.054 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.5 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.6 mg, 6.50 μmol, 73% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$에 대한 계산치 708.3; 실측치 708.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=39.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.86 (m, 9H), 3.82 (s, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 3H).

[1482] 

[1483] *실시예 88*

[1484] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1485] 7-(8-에티닐-4-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.95 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(4.5 mg, 0.027 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(40 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.3 μL, 0.054 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.5 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.3 mg, 6.0 μmol, 67% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_8O_2$에 대한 계산치 709.3; 실측치 709.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.89 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (br dd, *J*=9.8, 8.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=34.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.19 - 3.83 (m, 10H), 3.81 (s, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H).

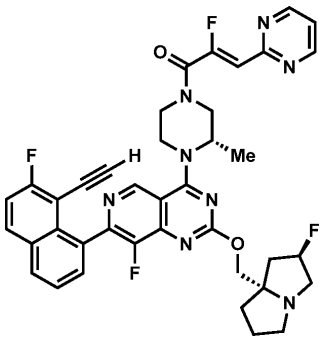


[1486]

[1487] *실시예 89*

[1488] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1489] 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(9 mg, 0.016 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(7.9 mg, 0.047 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7.5 μL, 0.094 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(13 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(6.1 mg, 8.4 μmol, 53% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{36}F_4N_7O_2$에 대한 계산치 722.3; 실측치 722.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 9.00 (m, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 1H), 8.31 - 8.16 (m, 2H), 7.99 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 6.72 - 6.54 (m, 1H), 5.27 (d, *J*=53.7 Hz, 1H), 5.10 - 4.84 (m, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 3.99 (m, 7H), 3.90 (s, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.53 - 1.35 (m, 3H).



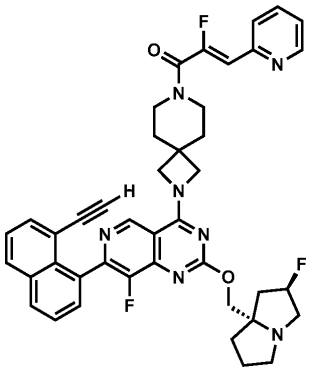
[1490]

[1491] *실시예 90*

[1492] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1493] 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(9 mg, 0.016 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(7.9 mg, 0.047 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(7.5 μL, 0.094 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(13 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함

유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.6 mg, 7.7 μmol, 49% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_4N_8O_2$에 대한 계산치 723.3; 실측치 723.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 9.01 (m, 1H), 8.89 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.31 - 8.16 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.45 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.52 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 5.10 - 4.86 (m, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 5H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 3H).

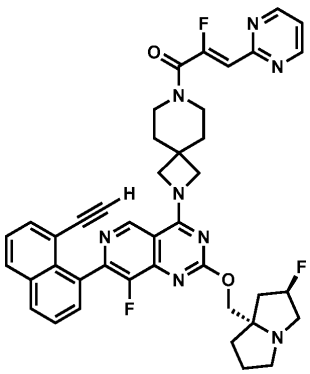


[1494]

[1495] *실시예 91*

[1496] *(Z)-1-(2-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1497] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.6 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.3 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.4 mg, 4.6 μmol, 54% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 730.3; 실측치 730.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.63 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.87 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, *J*=6.7, 4.9 Hz, 2H), 6.51 (d, *J*=39.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.13 (br s, 4H), 3.74 - 3.58 (m, 6H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.35 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 8H).

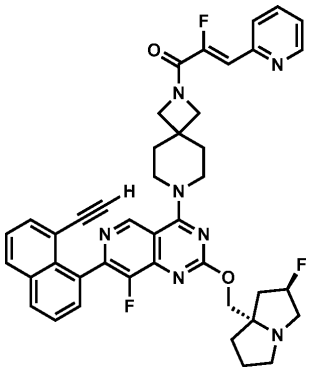


[1498]

[1499] *실시예 92*

[1500] *(Z)-1-(2-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

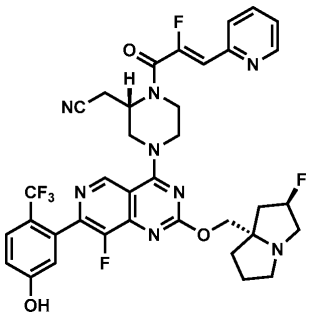
[1501] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.6 μmol)및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(4.3 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(3.2 mg, 4.3 μmol, 50% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{38}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 731.3; 실측치 731.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (br s, 1H), 8.85 - 8.81 (m, 2H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (td, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=35.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=53.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 2H), 4.37 - 4.17 (m, 4H), 3.56 - 3.33 (m, 7H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.31 - 1.81 (m, 11H).

[1502] 

[1503] *실시예 93*

[1504] *(Z)-1-(7-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1505] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.6 μmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.3 mg, 3.10 μmol, 36% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{39}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 730.3; 실측치 730.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=11.6, 8.0 Hz, 2H), 7.88 (td, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J*=7.4, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=53.2 Hz, 1H), 4.39 - 3.82 (m, 10H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.31 - 1.81 (m, 11H).

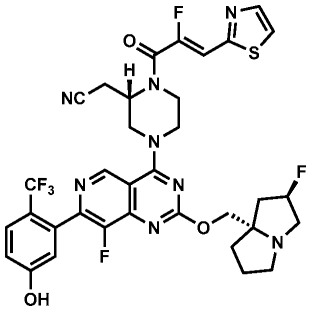


[1506]

[1507] *실시예 94*

[1508] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1509] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(5 mg, 8.48 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘 -2-일)아크릴산(4.2 mg, 0.025 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(3.5 μL, 0.042 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.1 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.9 mg, 2.5 μmol, 29% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{31}F_6N_8O_3S$에 대한 계산치 739.2; 실측치 739.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.90 (td, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.2, 4.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=39.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=56.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.81 (m, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 3H), 4.01 - 3.67 (m, 3H), 3.21 - 3.05 (m, 5H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.23 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 3H).



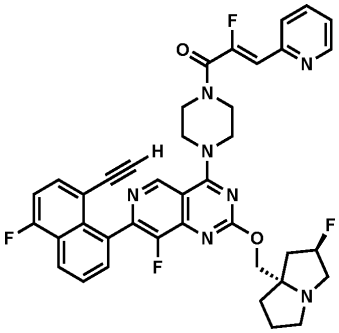
[1510]

[1511] *실시예 95*

[1512] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1513] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(5 mg, 8.48 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸 -2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.025 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(3.5 μL, 0.042 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.1 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.8 mg, 2.303 μmol, 27% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{31}F_6N_8O_3S$에 대한 계산치 745.2; 실측치 745.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.02 (dd, *J*=6.9, 2.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=39.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J*=52.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 2H), 4.247 - 4.04 (m, 3H), 3.89 - 3.69 (m, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 5H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H).

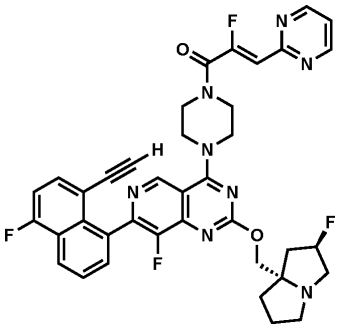


[1514]

[1515] *실시예 96*

[1516] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1517] 7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(7 mg, 0.013 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6.0 μL, 0.075 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.1 mg, 5.8 μmol, 46% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$에 대한 계산치 708.3; 실측치 708.6; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.89 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.65 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.1, 5.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=52.4 Hz, 1H), 4.22 - 3.91 (m, 10H), 3.71 (s, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 3H).



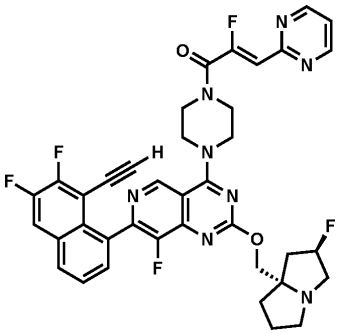
[1518]

[1519] *실시예 97*

[1520] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1521] 7-(8-에티닐-5-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(7 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(6.3 mg, 0.038 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(6.0

μL, 0.075 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.1 mg, 2.8 μmol, 22% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_8O_2$에 대한 계산치 709.3; 실측치 709.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.89 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.30 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 6.64 (d, *J*=35.1 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=54.1 Hz, 1H), 4.31 - 3.93 (m, 9H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.29 - 2.01 (m, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 3H).

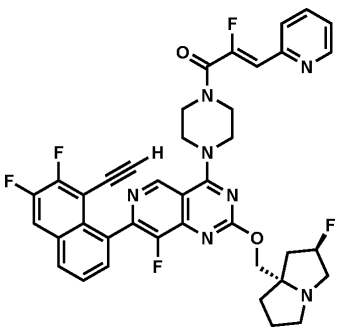


[1522]

[1523] *실시예 98*

[1524] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1525] 7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.67 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.3 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.0 mg, 5.4 μmol, 62% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{32}F_5N_8O_2$에 대한 계산치 727.3; 실측치 727.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=53.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.20 - 3.85 (m, 10H), 3.18 - 3.02 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.94 - 1.69 (m, 3H).

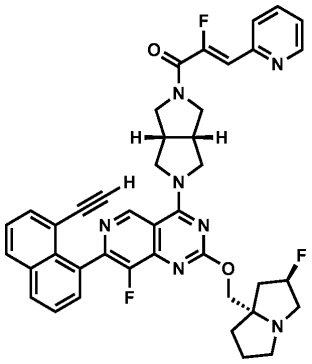


[1526]

[1527] *실시예 99*

[1528] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1529] 7-(8-에티닐-6,7-디플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.67 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(7.3 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.5 mg, 6.1 μmol, 71% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{33}F_5N_7O_2$에 대한 계산치 726.3; 실측치 726.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.27 (br dd, *J*=10.6, 9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.89 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J*=7.5, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.20 - 3.88 (m, 10H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 3H).

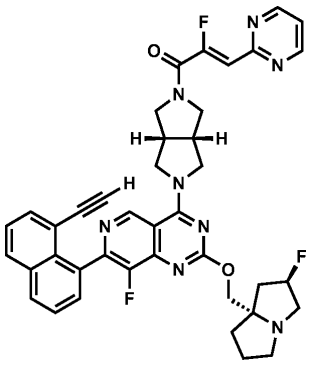


[1530]

[1531] *실시예 100*

[1532] *(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1533] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.8 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.9 mg, 2.6 μmol, 30% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 716.3; 실측치 716.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (br s, 1H), 8.63 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.4, 5.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=37.7 Hz, 1H), 5.50 - 5.22 (m, 1H), 4.40 - 3.54 (m, 11H), 3.23 - 3.08 (m, 6H), 2.33 - 1.73 (m, 6H).

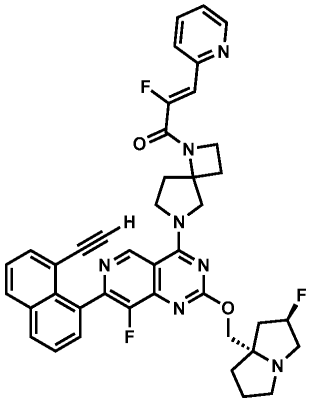


[1534]

[1535] *실시예 101*

[1536] *(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1537] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘(5 mg, 8.8 μmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 85% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/15% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(1.3 mg, 1.7 μmol, 20% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 717.3; 실측치 717.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (br s, 1H), 8.87 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=34.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=57.7 Hz, 1H), 4.53 - 3.63 (m, 10H), 3.25 - 3.03 (m, 7H), 2.41 - 1.84 (m, 6H).



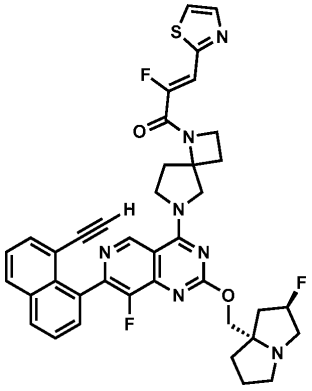
[1538]

[1539] *실시예 102*

[1540] *(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1541] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 58 이성질체 1, 5 mg, 8.8 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10

mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.9 mg, 4.1 μmol, 46% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 716.3; 실측치 716.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.64 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.14 (t, *J*=9.5 Hz, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 3H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.46 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 3H), 3.78 - 3.57 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.19 - 1.98 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 3H).

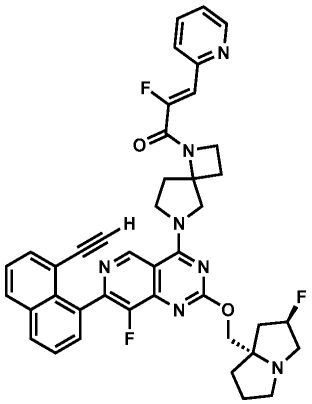


[1542]

[1543] *실시예 103*

[1544] *(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1545] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 58 이성질체 1, 5 mg, 8.8 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(4.6 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.0 mg, 5.5 μmol, 63% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 722.3; 실측치 722.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.14 (t, *J*=9.4 Hz, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=36.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.55 (m, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.34 - 3.98 (m, 4H), 3.79 - 3.57 (m, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 3H).

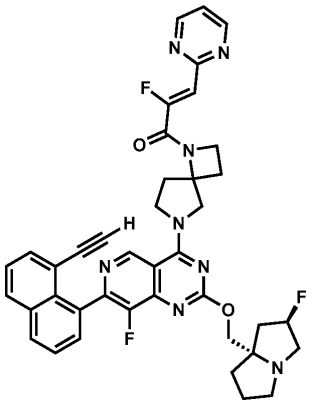


[1546]

[1547] *실시예 104*

[1548] *(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1549] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 58 이성질체 2, 5 mg, 8.8 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.7 mg, 7.8 μmol, 88% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 716.3; 실측치 716.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.14 (m, 1H), 8.63 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.14 (t, *J*=9.3 Hz, 2H), 7.87 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 4H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.37 (dd, *J*=6.9, 4.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=37.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=52.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 3.91 (m, 4H), 3.81 - 3.63 (m, 1H), 3.15 - 3.14 (m, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 3H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 3H).



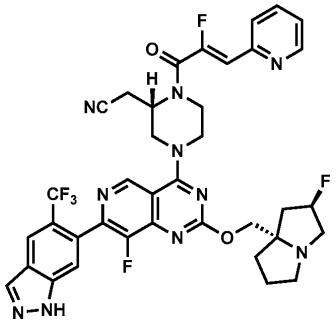
[1550]

[1551] *실시예 105*

[1552] *(Z)-1-(6-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1553] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 58 이성질체 2, 5 mg, 8.8 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.6 mg, 3.6 μmol, 41% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 717.3; 실측치 717.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.87 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=9.5 Hz, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=34.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 4.45 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H), 4.36 - 3.97 (m, 4H), 3.80 - 3.55 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 3H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.75

(m, 3H).

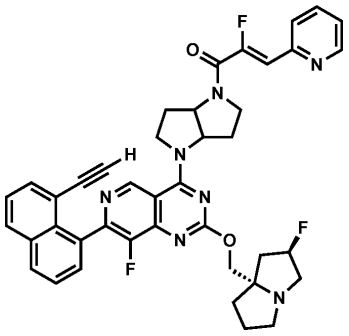


[1554]

[1555] *실시예 106*

[1556] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1557] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-6-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(6.5 mg, 0.011 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘 -2-일)아크릴산(5.3 mg, 0.032 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(5.1 μL, 0.064 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.9 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(2.6 mg, 3.4 μmol, 32% 수율)을 황백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{33}F_6N_{10}O_2$에 대한 계산치 763.3; 실측치 763.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.1, 5.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=38.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.1 Hz, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 1H), 4.53 (br d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.09 (br d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.03 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 6H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H).



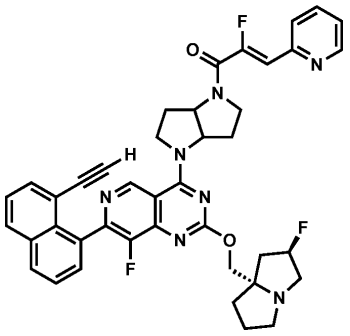
[1558]

[1559] *실시예 107*

[1560] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1561] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 59, 이성질체 1, 5 mg, 8.82 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95

MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.7 mg, 7.8 μmol, 88% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 716.3; 실측치 716.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 - 9.17 (m, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 5.19 - 4.73 (m, 1H), 4.25 - 3.95 (m, 5H), 3.83 - 3.61 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.41 - 2.15 (m, 4H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).

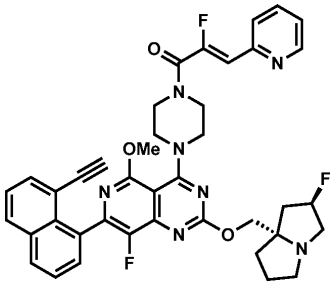


[1562]

[1563] *실시예 108*

[1564] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1565] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사하이드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)피리도[4,3-d]피리미딘(중간체 59, 이성질체 2, 5 mg, 8.82 μmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.4 mg, 0.026 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(400 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(4.1 μL, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(5.7 mg, 7.8 μmol, 88% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 716.3; 실측치 716.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 - 9.17 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=56.5 Hz, 1H), 5.17 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 3.95 (m, 5H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 4H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 4H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 3H).



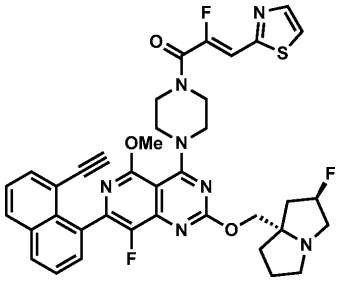
[1566]

[1567] *실시예 109*

[1568] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1569] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)

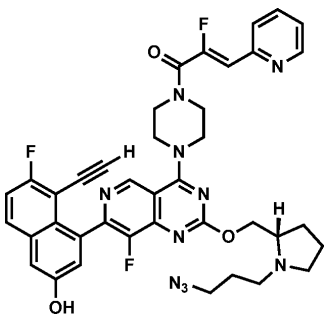
-5-메톡시-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(22 mg, 0.039 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(19 mg, 0.12 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(18 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(33 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 65% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/35% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(18.8 mg, 0.026 mmol, 68% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{37}F_3N_7O_3$에 대한 계산치 720.3; 실측치 720.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.61 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=53.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.73 (m, 9H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.27 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 3H).

[1570] 

[1571] *실시예 110*

[1572] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

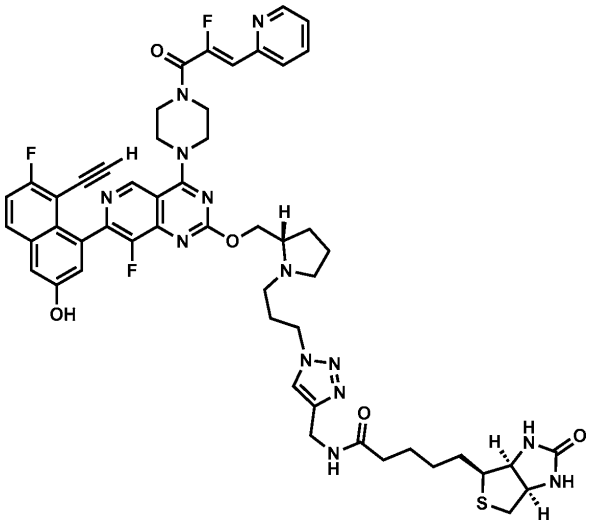
[1573] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5-메톡시-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(22 mg, 0.039 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(20 mg, 0.12 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(18 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(33 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 65% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/35% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(16.7 mg, 0.023 mmol, 60% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{35}F_3N_7O_3S$에 대한 계산치 726.2; 실측치 726.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.11 (m, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=55.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 - 3.71 (m, 9H), 3.23 - 3.01 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.21 - 1.99 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 3H).

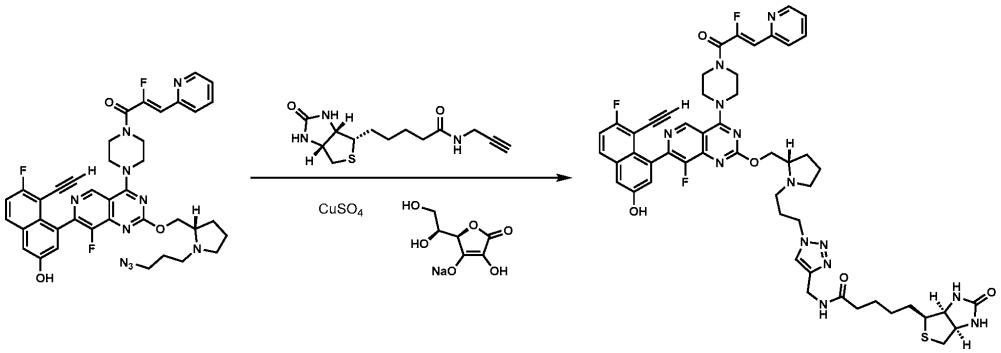
[1574] 

[1575] *실시예 111*

[1576] *(S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1577] (S)-4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올(320 mg, 0.534 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(178 mg, 1.07 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(5.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(210 μL, 2.67 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(300 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 수산화암모늄 용액(100 μL) 및 수산화나트륨 용액(100 μL)을 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 용액을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 100% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/0% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(160 mg, 0.21 mmol, 40% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{36}F_3N_{10}O_3$에 대한 계산치 749.3; 실측치 749.3.

[1578] 

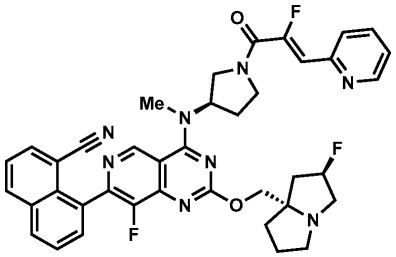
[1579] 

[1580] *실시예 112*

[1581] *N-((1-(3-((S)-2-(((7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-2-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드*

[1582] (S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-아지도프로필)피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 (30 mg, 0.040 mmol) 및 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-N-(프로프-2-인-1-일)펜탄아미드 (33.8 mg, 0.120 mmol)를 합하고, MeOH(400 μL)에 용해시켰다. 황산구리(II) 용액(물 중 50 mg/mL, 40 μL, 8.0 μmol)을 적가하고, 이어서 소듐 아스코르베이트(12 mg, 0.06 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 수산화암모늄 포화 수용액(100 μL)을 첨가하고, 혼합물을 10 min

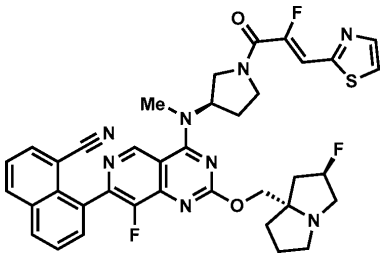
동안 교반하였다. 용액을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 86% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/14% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(14 mg, 0.013 mmol, 33% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{52}H_{55}F_3N_{13}O_5S$에 대한 계산치 1030.4; 실측치 1030.4.

[1583] 

[1584] *실시예 113*

[1585] *8-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴*

[1586] DMF(1 mL) 중 8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴(8 mg, 0.014 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(4.81 mg, 0.029 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.017 mL, 0.216 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.08 mg, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/18% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(4.5 mg, 0.006 mmol, 43% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 705.3; 실측치 705.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.65 (m, 5H), 7.38 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J*= 37.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 3H), 4.33 - 3.74 (m, 5H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.13 - 2.72 (m, 3H), 2.45 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 1.66 (m, 7H).

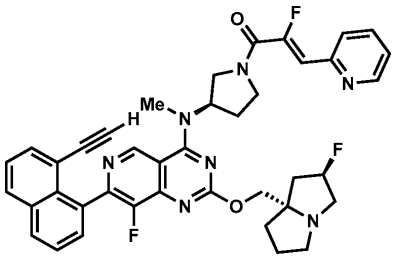
[1587] 

[1588] *실시예 114*

[1589] *8-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴*

[1590] DMF(1 mL) 중 8-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1-나프토니트릴(8 mg, 0.014 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(4.99 mg, 0.029 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.017 mL, 0.216 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.08 mg, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/21% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5

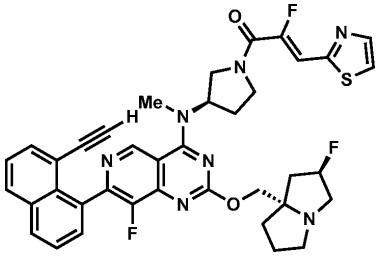
MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(6.6 mg, 0.009 mmol, 62% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{33}F_3N_8O_2S$에 대한 계산치 711.2; 실측치 711.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.01 (br d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.21 (br d, *J*=36.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.08 (m, 3H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 3H).

[1591] 

[1592] *실시예 115*

[1593] *(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1594] DMF(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(19 mg, 0.034 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(11.45 mg, 0.069 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.041 mL, 0.514 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(19.22 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(8.8 mg, 0.013 mmol, 37% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{36}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 704.3; 실측치 704.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (dd, *J*=11.7, 8.2 Hz, 2H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.73 (m, d, *J*=37.7Hz, 1H), 5.32 - 4.98 (m, 2H), 4.37 - 3.39 (m, 7H), 3.37 (s, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 3.04 - 2.51 (m, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.85 (m, 3H), 1.81 - 1.49 (m, 3H).

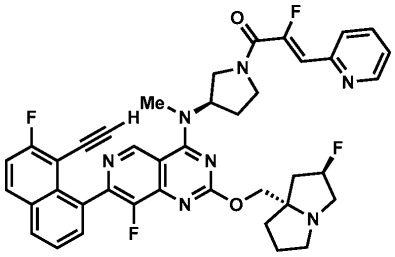
[1595] 

[1596] *실시예 116*

[1597] *(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1598] DMF(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(19 mg, 0.034 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(11.9 mg, 0.069 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.041 mL, 0.514 mmol)의 교반된

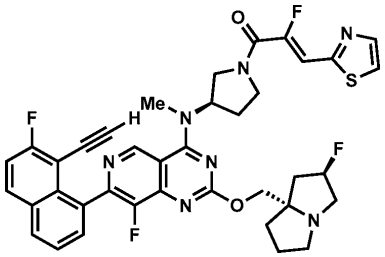
용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(19.2 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(14 mg, 0.020 mmol, 58% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{34}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 710.3; 실측치 710.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=11.6, 8.2 Hz, 2H), 8.01 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=36.7 Hz 1H), 5.42 - 5.10 (m, 2H), 4.29 (br d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.19 - 3.50 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 3.20 - 2.91 (m, 2H), 2.79 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 3H).

[1599] 

[1600] *실시예 117*

[1601] *(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

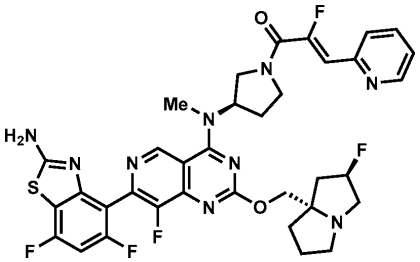
[1602] DMF(0.5 mL) 중 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(9 mg, 0.016 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(5.3 mg, 0.031 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.019 mL, 0.236 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.8 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/24% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(7.4 mg, 0.010 mmol, 65% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{35}F_4N_7O_2$에 대한 계산치 722.3; 실측치 722.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.65 (br t, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 2H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=38.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.11 (m, 2H), 4.28 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.19 - 3.51 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.41-4.30 (m, 1H), 3.14 - 2.71 (m, 3H), 2.44 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.61 (m, 3H).

[1603] 

[1604] *실시예 118*

[1605] *(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

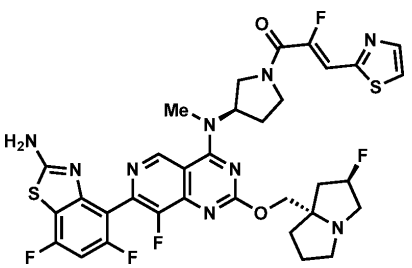
[1606] DMF(0.5 mL) 중 7-(8-에티닐-7-플루오로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(9 mg, 0.016 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(5.4 mg, 0.031 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.019 mL, 0.236 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.8 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(6.2mg, 0.009 mmol, 54% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_7O_2S$에 대한 계산치 728.2; 실측치 728.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 8.01 (br d, *J*=10.8 Hz, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 5.57 - 5.22 (m, 2H), 4.52 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 3.52 (m, 5H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (br d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3.20 - 2.67 (m, 3H), 2.48 - 1.68 (m, 8H).

[1607] 

[1608] *실시예 119*

[1609] *(Z)-1-((3R)-3-((7-(2-아미노-5,7-디플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

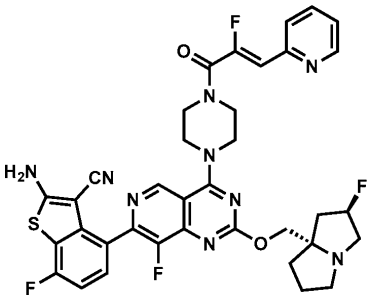
[1610] DMF(0.5 mL) 중 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(14 mg, 0.020 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(6.8 mg, 0.041 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.024 mL, 0.305 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11.4 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 용매를 농축시켰다. 생성된 어두운 잔류물 및 트리플루오로아세트산(0.1 mL)을 CH_2Cl_2(0.5 mL) 중에서 30 min 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 아세토니트릴에 용해시키고, 1-메틸이미다졸(0.014 mL, 0.180 mmol)을 사용하여 염기성이 되게 하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(6.4 mg, 0.009 mmol, 49% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{32}F_5N_9O_2S$에 대한 계산치 738.2; 실측치 738.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 5.35 - 4.97 (m, 2H), 4.30 - 3.90 (m, 4H), 3.82 - 3.44 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.62 (m, 1H), 2.38 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.58 (m, 6H).

[1611] 

[1612] *실시예 120*

[1613] *3차-부틸*
(5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-4-(((R)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트

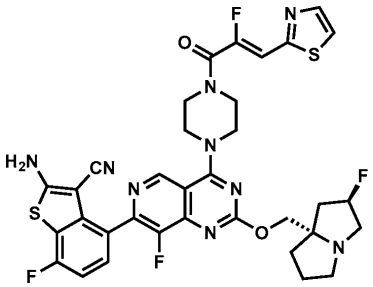
[1614] DMF(0.5 mL) 중 3차-부틸 (5,7-디플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(14 mg, 0.020 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(7.0 mg, 0.041 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.024 mL, 0.305 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(11.4 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 용매를 농축시켰다. 생성된 어두운 잔류물 및 트리플루오로아세트산(0.1 mL)을 CH_2Cl_2(0.5 mL) 중에서 30 min 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 아세토니트릴에 용해시키고, 1-메틸이미다졸(0.014 mL, 0.180 mmol)을 사용하여 염기성이 되게 하고, 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(7.4 mg, 0.010 mmol, 55% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{30}F_5N_9O_2S_2$에 대한 계산치 744.2; 실측치 744.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.01 (br d, *J*=10.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=36.7 Hz,1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.47 - 5.11 (m, 2H), 4.47 - 3.92 (m, 5H), 3.87 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.12 - 2.73 (m, 3H), 2.42 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 1.61 (m, 6H).

[1615] 

[1616] *실시예 121*

[1617] *2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴*

[1618] 아세토니트릴(1 mL) 중 2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴(9 mg, 0.016 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(5.2 mg, 0.031 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.019 mL, 0.233 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(8.7 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/20% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(4.7 mg, 0.006 mmol, 40% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{31}F_4N_9O_2S$에 대한 계산치 730.2; 실측치 730.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.09 (bs, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.08 (m, 2H), 4.14 (s, 6H), 3.91 (s, 4H), 3.43 - 3.01 (m, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.23 - 1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 3H).

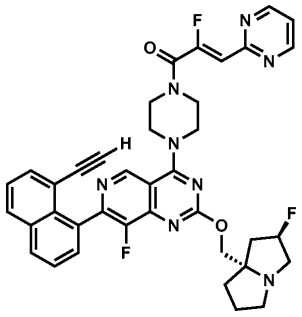


[1619]

[1620] *실시예 122*

[1621] *2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴*

[1622] DMF(1 mL) 중 2-아미노-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴(10 mg, 0.017 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(6.0 mg, 0.034 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.021 mL, 0.258 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(9.7 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/18% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(7.3 mg, 0.010 mmol, 58% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{29}F_4N_9O_2S_2$에 대한 계산치 736.2; 실측치 736.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.04 - 7.91 (m, 2H), 7.41 (dd, *J*=8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=37.6Hz, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 2H), 4.26 - 3.69 (m, 10H), 3.32 - 2.99 (m, 2H), 2.93 - 2.69 (m, 1H), 2.27 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 3H).



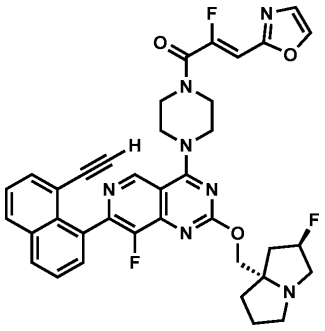
[1623]

[1624] *실시예 123*

[1625] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1626] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(50 mg, 0.09 mmol), 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(31 mg, 0.19 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(111 μL, 1.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(52 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/19% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(22 mg, 0.031 mmol, 34% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 691.3; 실측치 691.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.90 (d, *J*=4.7 Hz, 2H), 8.15 (dd, *J*=12.0, 8.2 Hz,

2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=51.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 5H), 4.09 - 3.76 (m, 6H), 3.72 (s, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.03 (br s, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).

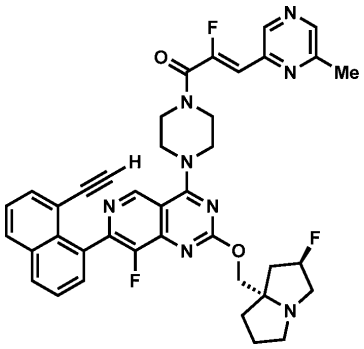


[1627]

[1628] *실시예 124*

[1629] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1630] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(10 mg, 0.018 mmol), 및 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산(8.3 mg, 0.037 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(22 μL, 0.277 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10.4 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(8.4 mg, 0.012 mmol, 67% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{32}F_3N_7O_3$에 대한 계산치 680.3; 실측치 680.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 - 9.08 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=12.3, 8.1 Hz, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=35.7, 1H), 5.48 - 5.11 (m, 2H), 4.28 - 3.61 (m, 11H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 3H).



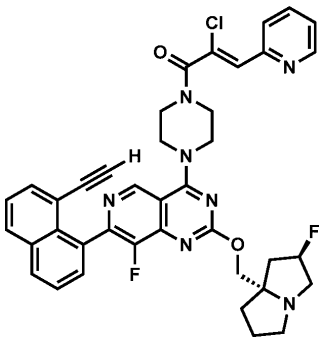
[1631]

[1632] *실시예 125*

[1633] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1634] DMF(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(10 mg, 0.018 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피라진-2-일)아크릴산(6.7 mg, 0.037 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.022 mL, 0.277 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10.4 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도:

25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/26% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(9.3 mg, 0.013 mmol, 71% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{35}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 705.3 실측치 705.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*=12.3, 8.2 Hz, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 2H), 6.55 (d, *J*=38.5, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 5.27 - 4.97 (m, 2H), 4.10 - 3.76 (m, 10H), 3.55 (s, 1H), 3.02 (s 3H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.73 - 1.51 (m, 3H).

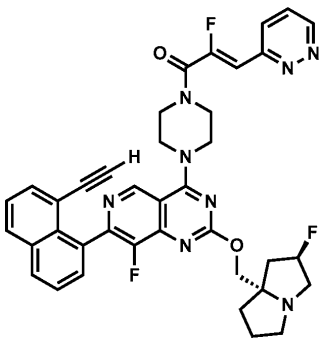


[1635]

[1636] *실시예 126*

[1637] *(Z)-2-클로로-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1638] DMF(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(10 mg, 0.018 mmol), (Z)-2-클로로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(9.7 mg, 0.037 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.022 mL, 0.277 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10.4 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(13.1 mg, 0.019 mmol, 100% 수율)을 갈색 고형물로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}ClF_2N_7O_2$에 대한 계산치 706.2 실측치 706.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=12.7, 8.2 Hz, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.54 - 5.08 (m, 2H), 4.36 - 3.72 (m, 9H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.46 - 3.06 (m, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.39 - 1.96 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 2H).



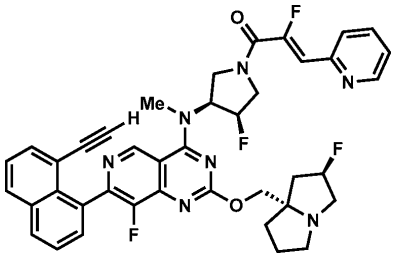
[1639]

[1640] *실시예 127*

[1641] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리다진-3-일)프로프-2-엔-1-온*

[1642] DMF(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘(10 mg, 0.018 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리다진

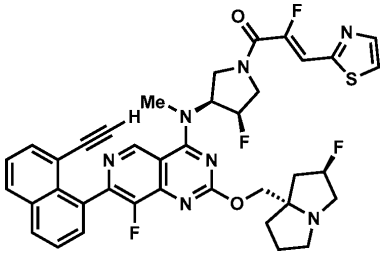
-3-일)아크릴산(6.2 mg, 0.037 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.022 mL, 0.277 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10.4 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/5% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(6.1 mg, 0.009 mmol, 48% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_3N_8O_2$에 대한 계산치 691.3 실측치 691.1; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (dd, *J*=5.0, 1.7 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 3H), 7.77 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, *J*=8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=37.7 Hz, 1H), 5.64 - 5.40 (m, 1H), 5.18 - 4.97 (m, 1H), 4.79 - 4.54 (m, 1H), 4.27 - 3.99 (m, 10H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.19 (m, 1H), 2.93 - 2.17 (m, 7H).

[1643] 

[1644] *실시예 128*

[1645] *(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

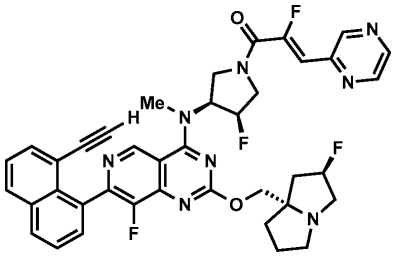
[1646] 아세토니트릴(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(27 mg, 0.047mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(15.76 mg, 0.094 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.056 mL, 0.707 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(26.5 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/29% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(20.5 mg, 0.028 mmol, 60.2% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{35}F_4N_7O_2$에 대한 계산치 722.3; 실측치 722.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 - 9.18 (m, 1H), 8.67 (br d, *J*=4.1 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=12.2, 8.2 Hz, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.81 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (br t, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.90 - 5.61 (m, 1H), 5.51 - 5.05 (m, 2H), 4.71 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 4.01 (m, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.83 - 3.52 (m, 3H), 3.38 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H), 3.10 - 2.75 (m, 3H), 2.30 - 1.42 (m, 6H).

[1647] 

[1648] *실시예 129*

[1649] *(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

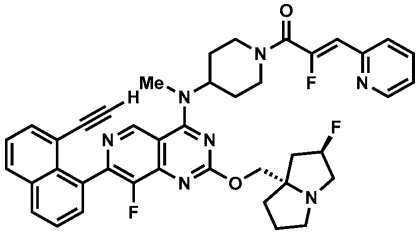
[1650] 아세토니트릴(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(27 mg, 0.047mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(16.33 mg, 0.094 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.056 mL, 0.707 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(26.5 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/30% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(21 mg, 0.029 mmol, 61% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{33}F_4N_7O_2S$에 대한 계산치 728.2; 실측치 728.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=12.2, 8.2 Hz, 2H), 8.03 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=35.5 Hz, 1H), 6.02 - 5.53 (m, 1H), 5.46 - 4.96 (m, 2H), 4.67 - 4.32 (m, 1H), 4.36 - 4.00 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.27 (m, 2H), 3.18 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 3.10 - 2.66 (m, 3H), 2.38 - 1.64 (m, 6H).

[1651] 

[1652] *실시예 130*

[1653] *(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1654] 아세토니트릴(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(27 mg, 0.047mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산(15.85 mg, 0.094 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.056 mL, 0.707 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(26.5 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/23% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(22 mg, 0.030 mmol, 634% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{34}F_4N_8O_2$에 대한 계산치 723.3; 실측치 723.3; 1HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.18 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (dd, *J*=12.2, 8.2 Hz, 2H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.44 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=37.3, 1H), 5.97 - 5.58 (m, 1H), 5.51 - 4.92 (m, 2H), 4.67 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.76 - 3.42 (m, 4H), 3.35 (s, 3 H), 2.55 (s, 3H), 2.33 - 1.62 (m, 6H).

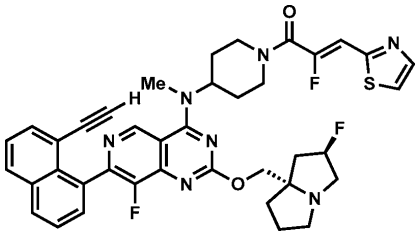
[1655] 

[1656] *실시예 131*

[1657] *(Z)-1-(4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프*

-2-엔-1-온

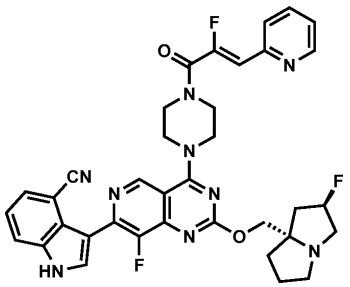
[1658] 아세토니트릴(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(26 mg, 0.046 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(15.3 mg, 0.091 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.055 mL, 0.686 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(25.7 mg, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/25% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(19.8 mg, 0.028 mmol, 60.3% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{41}H_{38}F_3N_7O_2$에 대한 계산치 718.3; 실측치 718.3; 1HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.89 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=16.2, 7.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (ddd, *J*=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=39.2, 1H), 5.53 - 5.15 (m, 1H), 5.08 - 4.78 (m, 1H), 4.63 - 4.35 (m, 1H), 4.33 - 3.99 (m, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 3H), 3.17 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 3.08 - 2.57 (m, 3H), 2.33 - 1.55 (m, 10H).

[1659] 

[1660] *실시예 132*

[1661] *(Z)-1-(4-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

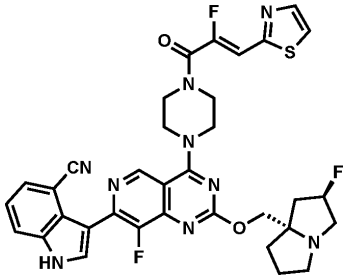
[1662] 아세토니트릴(1 mL) 중 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(26 mg, 0.046 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(15.8 mg, 0.091 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.055 mL, 0.686 mmol)의 교반된 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(25.7 mg, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/28% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물(17.9 mg, 0.025 mmol, 54.1% 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{36}F_3N_7O_2S$에 대한 계산치 724.3; 실측치 724.3; 1HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=38.3 Hz 1H), 5.49 - 5.14 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.60 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 3.96 (m, 3H), 3.76 (br d, *J*=1.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.28 (m, 3H), 3.18 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 2.99 - 2.54 (m, 3H), 2.40 - 1.44 (m, 10H).

[1663] 

[1664] *실시예 133*

[1665] *3-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴*

[1666] 3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴(20 mg, 0.033 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(17 mg, 0.1 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(14 μL, 0.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(28 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 용액을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 100% 5:95 MeCN:H_2O(0.1% TFA/0% 95:5 MeCN 함유):H_2O(0.1% TFA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(0.1% TFA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물을, 갈색 고형물로서, 비스 TFA 염(13.2 mg, 0.014 mmol, 44%의 수율)으로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{33}F_3N_9O_2$에 대한 계산치 680.3; 실측치 680.2; 1HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.65 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.89 (br d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.67 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 5.58 (d, *J*=52.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 5H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.39 - 1.97 (m, 5H).

[1667] 

[1668] *실시예 134*

[1669] *3-(8-플루오로-4-(4-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴*

[1670] 3-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-4-카르보니트릴(20 mg, 0.033 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(17 mg, 0.1 mmol)을 고형물로서 합하고, DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(14 μL, 0.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(28 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 용액을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 87% 5:95 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유)/13% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유) → 100% 95:5 MeCN:H_2O(10 mM AA 함유); λ = 220 nm)에 의해 바로 정제하여 원하는 생성물(4.1 mg, 0.006 mmol, 21% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{31}F_3N_9O_2S$에 대한 계산치 686.3; 실측치 686.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=54.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 6H), 4.03 - 3.80 (m, 4H), 3.18 - 3.02 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.96 (s, 6H).

[1671] 생물학적 활성

[1672] *$KRAS^{G12C}$ RAF 파괴 검정*

[1673] 이는 KRAS-$G12C^{(ON)}$, 즉, 활성 형태의 KRAS G12C에 대한 화합물의 활성을 측정하는 기능적 검정이다. 재조합 GMPPNP-로딩된 KRAS G12C(5 nM)를 실온에서 검정 완충액(50 mM 트리스 pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM

DTT, 100 ug/ml BSA) 중에 20 분 동안 화합물로 처리하였다. 재조합 GST-RAF1 RBD(9 nM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20 분 동안 인큐베이션시켰다. SA-Tb(0.25 nM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 인큐베이션시켰다. HTRF 신호를 측정하고(PerkinElmer Envision), 신호 비(λ_{em} 520/λ_{em} 495)를 계산하고, 용량-반응 곡선으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[1674] 본원에 기재된 화합물에 대한 IC_{50} 값은 표 1에 제시되어 있다.

[1675] [표 1]

[1676]

실시예 번호	*KRASG12C RAF* *파괴 검정* *(IC_{50})*
1	27 nM
2	32 nM
3	19 nM
4	260 nM
5	79 nM
6	45 nM
7	16 nM
8	1300 nM
9	350 nM
10	24 nM
11	450 nM
12	11 nM
13	38 nM
14	22 nM
15	60 nM
16	180 nM
17	2600 nM
18	25 nM
19A	59 nM
19B	270 nM
20	89 nM
21A	67 nM
21B	330 nM
22	1900 nM
23	180 nM
24	110 nM

[1677]

25	290 nM
26	170 nM
27	3 nM
28	4 nM
29	100 nM
30	470 nM
31	64 nM
32	76 nM
33	75 nM
34	400 nM
35	430 nM
36	150 nM
37	130 nM
38	4700 nM
39	5100 nM
40	880 nM
41	760 nM
42	760 nM
43	1100 nM
44	360 nM
45	460 nM
46	390 nM
47	100 nM
48	780 nM
49	800 nM
50	840 nM
51	360 nM
52	430 nM
53	44 nM
54	5 nM
55	2 nM
56	6 nM
57	4 nM
58	2 nM
59	2 nM
60	180 nM
61	300 nM
62	300 nM
63	180 nM
64	7 nM
65	4.5nM
66	<2 nM
67	41 nM
68	220 nM
69	300 nM
70	26 nM
71	40 nM

[1678]

72	440 nM
73 트랜스 이성질체 1	1600 nM
73 트랜스 이성질체 2	5700 nM
73 시스 이성질체 1	110 nM
73 시스 이성질체 2	1800 nM
74 트랜스 이성질체 1	2.5 nM
74 트랜스 이성질체 2	110 nM
74 시스 이성질체 1	1000 nM
74 시스 이성질체 2	910 nM
75	57 nM
76	590 nM
77	120 nM
78	120 nM
79	65 nM
80	30 nM
81	57 nM
82	62 nM
83	2600 nM
84	3500 nM
85	110 nM
86	110 nM
87	1600 nM
88	1000 nM
89	37 nM
90	110 nM
91	5000 nM
92	24000 nM
93	3300 nM
94	34 nM
95	14 nM
96	110 nM
97	550 nM
98	91 nM
99	70 nM
100	5300 nM
101	12000 nM
102	87 nM
103	620 nM
104	16000 nM
105	9700 nM
106	1600 nM
107	5600 nM
108	4300 nM
109	240 nM
110	180 nM
111	11 nM
112	<2 nM

113	156 nM
114	719 nM
115	14 nM
116	27 nM
117	9 nM
118	30 nM
119	5 nM
120	30 nM
121	8 nM
122	6 nM
123	187 nM
124	540 nM
125	480 nM
126	47000 nM
127	10 nM
128	30 nM
129	200 nM
130	60 nM
131	4200 nM
132	16800 nM
133	890 nM
134	970 nM

[1679]

[1680] 발명의 내용 및 요약 섹션이 아닌 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 섹션을 청구범위를 해석하기 위해 사용하고자 하는 것으로 이해해야 한다. 발명의 내용 및 요약 섹션은 본 발명자(들)가 구상하는 본 개시내용의 하나 이상의 예시적 양태를 제시할 수 있지만 모든 예시적 양태를 제시하지는 않으므로, 본 개시내용 및 첨부된 청구범위를 어떤 식으로든 제한하려는 의도는 아니다.

[1681] 본 개시내용은 명시된 기능 및 그 관계의 구현을 설명하는 기능적 빌딩 블록을 사용하여 위에서 설명되었다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의되었다. 명시된 기능 및 그 관계가 적절히 수행되는 한, 대체 경계를 정의할 수 있다.

[1682] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1683] 특정 양태에 대한 상기 설명은 본 개시내용의 일반적인 속성을 완전히 밝혀 제3자가 해당 분야 기술 내의 지식을 적용함으로써, 본 개시내용의 일반 개념을 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 이러한 특정 양태를 다양한 응용예에 맞도록 용이하게 수정 및/또는 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기초하여 이러한 조정 및 수정은 개시된 양태의 균등물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 하고자 한다. 본원에서의 어법 및 용어는 제한을 위한 것이 아니라 설명을 위한 것이므로 본 명세서의 용어 또는 어법은 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[1684] 본 개시내용의 폭과 범위는 상기 임의의 예시적인 양태에 의해 제한되어서는 안 되며, 다음의 청구범위 및 그 균등물에 따라서만 정의되어야 한다.